Beitrag zur Kliegl-Weisert'schen Synthese von Chinolinhomologen.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
einer Hohen Naturwissenschaftlichen Fakultat
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen
vorgelegt von

Konrad Volck
aus Bietigheim / Württemberg.

Druck der Buchdruckerei Eugen Göbel in Tübingen
1930

Dekan: Prof. Dr. Harms.
Referent: Prof. Dr. A. Kliegl.

Von der Fakultät angenommen am 20. 11. 1930.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Inhalts-Verzeichnis.

Theoretischer Teil.

Einleitung S. 7—8. Kondensations- und Verdünnungsmittel S. 9—10. Neue Darstellungsverfahren für Benz-2,4-oxazine S. 11—12. Chinolinderivate aus substituierten Anthranilsäuren S. 12—14. Chinolinhomologe aus sekundären Carbinolen S. 14—17. Vergebliche Versuche zur Darstellung von Chinolinhomologen, ausgehend von (o-Acylaminophenyl)-benzylcarbinolen S. 17—18. Verwendung von (o-Formylaminophenyl)-...carbinolen S. 18—19. Verwendung von (o-Chloracetylaminophenyl)-...carbinolen S. 20. Umwandlungsprodukte des 2-Chlormethyl-3-methyl-4-äthyl-chinolins: 2-Aminomethyl-3-methyl-4-äthyl-chinolin, 2-Oxymethyl-3-methyl-4-äthyl-chinolin und Ester S. 20—22.

Beschreibung der Versuche. Seite

I. Im Benzolkern (und in 2,3,4-Stellung) substituierte Chinoline
a) 6-Chlor-2-phenyl-3-methyl-4-äthyl-chinolin . . . . . 23—26
b) 2,3-Dimethyl-4-äthyl-α-anthrapyridin . . . . . 26—27
II. In 4-Stellung nichtsubstituierte Chinoline
a) 2,3-Dimethylchinolin . . . . . 27—30
b) 2-Phenyl-3-methyl-chinolin . . . . . 30—32
c) 2-Methyl-chinolin (Chinaldin) . . . . . 32—34
III. In 2-Stellung nichtsubstituierte Chinoline
a) 3-Methyl-4-äthyl-chinolin . . . . . 34—36
b) 4-Methyl-chinolin (Lepidin) . . . . . 36—38
IV. Vergebliche Versuche zur Darstellung von Chinolinen, ausgehend von
a) (o-Aminophenyl)-benzylcarbinol . . . . . 38—39
b) (o-Aminophenyl)-dibenzylcarbinol . . . . . 40—41
V. 2-Chlormethyl-3-methyl-4-äthyl-chinolin . . . . . 41—43
VI. 2-Aminomethyl-3-methyl-4-äthyl-chinolin . . . . . 43—46
VII. 2-Oxymethyl-3-methyl-4-äthyl-chinolin und Ester . . . . . 46—48

Vorliegende Arbeit wurde im Chemischen Laboratorium der Universität Tübingen ausgeführt.

Meinem hochverehrten Lehrer,

Herrn Professor Dr. A. Kliegl,

auf dessen Anregung diese Arbeit unternommen wurde, danke ich aufs herzlichste für sein stetes Interesse, sowie für seine vielseitige Unterstützung und Förderung, die er mir während meiner Studienzeit, meiner Assistententätigkeit und vor allem bei der Ausführung dieser Arbeit zuteil werden ließ.

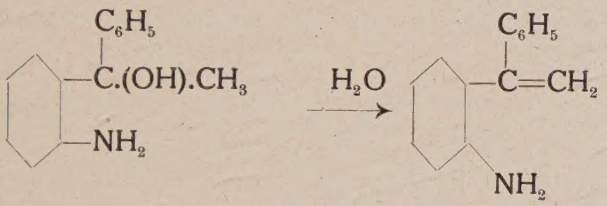
Gleichzeitig erlaube ich mir, dem Vorstand des Chemischen Instituts,

Herrn Professor Dr. J. Meisenheimer,

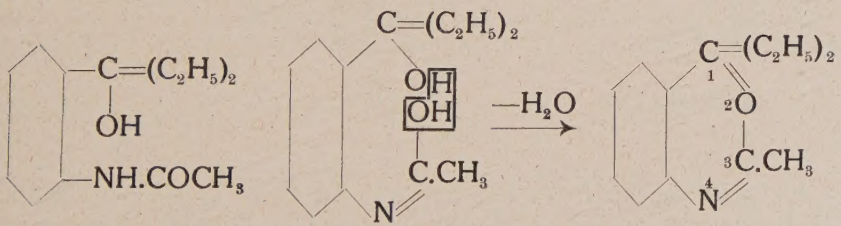
für das mir stets entgegengebrachte Wohlwollen meinen ergebensten Dank auszusprechen.

Theoretischer Teil.

o-Aminophenyl-dialkyl-carbinole spalten beim Erhitzen mit 30—35%iger Schwefelsäure Wasser ab unter Bildung von Olefinen [1]), z. B.



Auch aus den N-Acylderivaten dieser Carbinole, die durch vorsichtige Acylierung [2]) der Carbinole oder durch Grignardierung von „Acylanthranilen" gewonnen werden können [3]) läßt sich durch verschiedene Mittel, wie Destillation im Vakuum, Erhitzen mit Essigsäureanhydrid oder Salzsäure von 7—30% Gehalt, Behandlung mit konzentrierter Schwefelsäure bei gewöhnlicher Temperatur, Kochen mit Natronlauge, Wasser abspalten, wobei aber nicht oder nur nebenbei Olefine, sondern Benzoxazine entstehen [4]):



(o-Acetylaminophenyl)-diäthyl-carbinol 1,1-Diäthyl-3-methylbenz-2,4-oxazin.

---

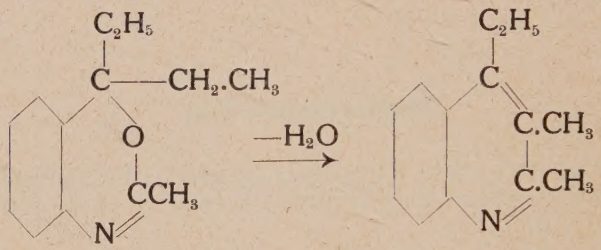
[1]) R. Stoermer und H. Finke, B. 42, 3115 [1909].

[2]) P. Weisert, „Über die Einwirkung von Organomagnesiumverbindungen auf Acylanthranile und über eine neue Chinolinsynthese". Diss. Tübingen 1928, S. 28 und 29.

[3]) P. Weisert, Diss. S. 25—31.

[4]) P. Weisert, Diss. S. 31—40.

Durch Verschmelzen der so erhaltenen Benzoxazine mit Phosphorpentoxyd kann man eine weitere Wasserabspaltung erzielen und so mit guter Ausbeute zu Chinolin-Homologen gelangen [5]):

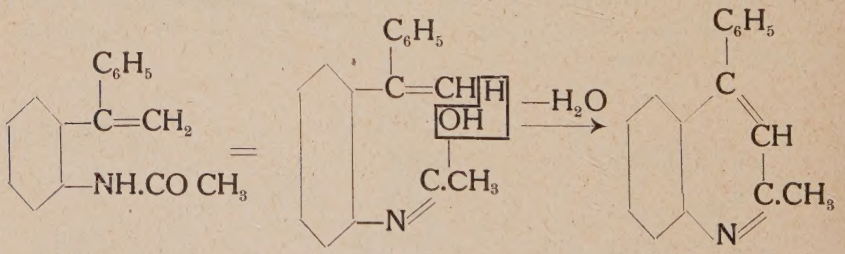


1,1-Diäthyl-3-methyl-benz 2,4-oxazin

2,3-Dimethyl-4-äthyl-chinolin

Dieselben Chinolinhomologen erhält man ebenso vorteilhaft unter Verzicht auf die Isolierung der Benzoxazine durch unmittelbares Verschmelzen der (o-Acylaminophenyl)-dialkyl-carbinole mit Phosphorpentoxyd. Voraussetzung in beiden Fällen ist naturgemäß, daß eine der beiden Alkylgruppen des Ausgangscarbinols mittels einer CH_2-Gruppe an dem Carbinolkohlenstoffatom bzw. am 1-Kohlenstoffatom des Oxazinringes haftet.

Aber auch auf dem Wege über die eingangs erwähnten Olefine kann man zu Chinolinhomologen gelangen, indem man sie acyliert und mit Phosphorpentoxyd in geeigneter Weise behandelt [6]):



Es war meine Aufgabe, diese von A. Kliegl und P. Weisert aufgefundene Chinolinsynthese weiter auszubauen.

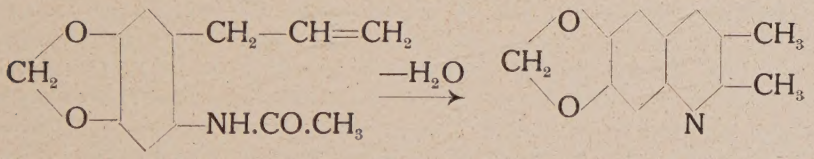
---

[5]) P. Weisert, Diss. S. 40—42.

[6]) P. Weisert, Diss. S. 43—44. Über diese Bildungsweise der Chinoline liegen aber nur einige wenige, mit geringen Materialmengen angestellte Versuche Weiserts vor, die zeigen, daß hier unter Umständen statt Wasserabspaltung nur Umlagerung zum Benzoxazin sattfindet. Die Bedingungen, unter denen die Reaktion zur Chinolinbildung führt, scheinen mir noch nicht genügend festgelegt zu sein.

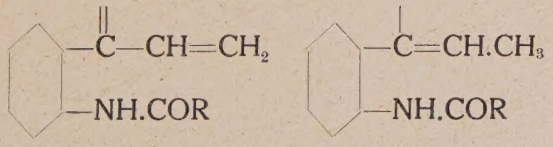
In erster Linie habe ich mich mit der Frage beschäftigt, ob außer Phosphorpentoxyd noch andere Kondensationsmittel anwendbar sind. Versucht wurden Phosphorpentachlorid, Aluminiumchlorid, Zinntetrachlorid und Zinkchlorid, die sämtlich versagten. Vorzüglich dagegen hat sich Phosphoroxychlorid bewährt, mit dessen Hilfe man in gleich guter Weise die Benzoxazine, die Carbinole und die Olefine in Chinoline überführen kann. Deshalb wurden die Versuche über die Einwirkung von Phosphorpentoxyd auf die Olefine nicht fortgeführt.

Bei dieser Gelegenheit mußte ich übrigens leider die Feststellung machen, daß die Gewinnung von Chinolinderivaten aus den Olefinen nicht ganz ohne Vorgang ist. In einer Veröffentlichung, deren Überschrift „Über Safrolderivate" keinerlei Andeutung dafür gibt, daß hier über eine Bildungsweise von Chinolinabkömmlingen berichtet wird, teilen nämlich Foulds und Robinson[7]) mit, daß 6-Acetylamino-safrol (I) bei der Behandlung mit Phosphoroxychlorid in das Chinolin II übergeht:



I II

Es findet dabei, so sagen Foulds und Robinson, augenscheinlich (obviously) eine Wanderung der Doppelbindung in der Seitenkette zum Kern hin statt. Die Reaktion sei wahrscheinlich (probably) allgemeiner Anwendung fähig, so daß jede Verbindung mit der Gruppe III oder IV durch Behandlung mit Phosphoroxychlorid in ein Chinolinderivat übergeführt werden könne. Foulds und Robinson



III IV

lassen es aber bei dieser Vermutung bewenden. Sie bringen nichts bei, was dafür als Stütze dienen könnte. Nicht in einem einzigen Fall haben sie den Versuch gemacht, eine Verbindung vom Typus IV (Äthylendoppelbindung und Benzolkern an demselben Kohlenstoff-

[7]) Journ. chem. Soc. London, 105, 1963 [1914].

atom) durch Phosphoroxychlorid oder ein anderes Kondensationsmittel in ein Chinolinderivat zu verwandeln.

Bei Durchführung der Synthese mit größeren Materialmengen hat es sich als vorteilhaft, zum Teil sogar als notwendig erwiesen, Verdünnungsmittel anzuwenden, um die nachteiligen Folgen der sonst allzu plötzlich einsetzenden und sehr heftig verlaufenden Reaktion zu vermeiden. Bei Anwendung von Phosphoroxychlorid als Kondensationsmittel habe ich zunächst dieses selbst als Verdünnungsmittel benutzt (Versuch 5, 9, 23). Später bin ich dazu übergegangen, Toluol zur Verdünnung zuzusetzen (Versuch 12b, 16b, 20, 36). Bei Durchführung der Kondensation mit Phosphorpentoxyd hat sich die Anwendung von Tetralin als Lösungs- und Verdünnungsmittel vorzüglich bewährt (Versuch 12a und 16a), während Xylol sich als unbrauchbar erwiesen hat, offenbar weil hier die erforderliche Reaktionstemperatur nicht erreicht wird [8]).

Was die praktische Durchführung der Reaktion anlangt, so ist es am vorteilhaftesten, zu siedendem Phosphoroxychlorid, das im Überschuß anzuwenden ist, die Toluollösung des Carbinols oder Benzoxazins zutropfen zu lassen [9]) (Versuch 36). Nach beendeter Reaktion wird das Lösungsmittel zusammen mit dem überschüssigen Phosphoroxychlorid aus dem Wasserbad im Vakuum abdestilliert. Den Rückstand nimmt man in heißem Wasser unter Zusatz von etwas Mineralsäure (Salz- oder Schwefelsäure) auf und fällt die filtrierte Lösung mit Ammoniak aus, sofern nicht das in Betracht kommende Salz der Chinolinbase infolge Schwerlöslichkeit beim Erkalten aus der Lösung auskristallisiert.

Im allgemeinen haben sich Phosphoroxychlorid und Phosphorpentoxyd als gleichwertig erwiesen, jedoch ist mit Phosphoroxychlorid angenehmer zu arbeiten. Daß dieses bei Anwendung der Olefine als Ausgangsmaterial (Versuch 16b; s. auch Anm. 29) den Vorzug verdient, ist oben schon erwähnt worden.

---

[8]) Von Tetralin als Verdünnungsmittel haben inzwischen auch E. Späth, F. Berger und W. Kuntara mit bestem Erfolg bei der Dihydroisochinolinsynthese von A. Bischler und B. Napieralski, die Ähnlichkeit mit unserer Darstellung von Chinolinabkömmlingen hat, Gebrauch gemacht. Jedoch habe ich schon lange vor der Veröffentlichung der genannten Autoren Tetralin bei unserer Chinolinsynthese zur Anwendung gebracht. Vgl. hierzu B. 63, 134 [1930] und B. 26, 1903 [1895]. Toluol ist als Verdünnungsmittel bei Wasserabspaltungen durch Phosphorpentoxyd, Phosphoroxychlorid, Zinkchlorid u. dergl. schon wiederholt benützt worden. Vgl. hierzu Pictet und Kay, B. 42, 1973 [1909]; Decker, B. 42, 2075 [1909], A. 395, 299 [1913]; T. Konto u. S. Tanaka, C. 1929 I, 1942; E. Späth u. N. Polgar, M. 51, 190—204 [1929].

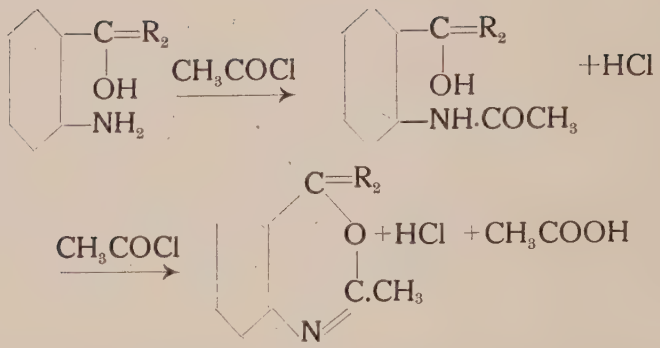
[9]) Ist das Ausgangscarbinol aber bei gewöhnlicher Temperatur schwer in Toluol löslich, so wird zu der im Sieden gehaltenen Toluollösung des Carbinols tropfenweise Phosphoroxychlorid gegeben.

Im Laufe der Arbeit hat es sich als notwendig erwiesen, daß ich mich auch noch einmal eingehender mit der Bildung der Benzoxazine befaßte. Denn es hat sich herausgestellt, daß die Benzoxazine aus den Carbinolen in sehr glatter Weise durch Behandlung der letzteren mit alkoholischer Pikrinsäure entstehen (Versuch 11b, 19b, 22, 35a). Da nun Weisert vielfach bei seinen Versuchen zur Überführung der Carbinole in Benzoxazine diese in Form ihrer Pikrate isoliert hat, so war damit zweifelhaft geworden, ob wirklich in allen Fällen die von ihm angegebenen Mittel oder erst die Pikrinsäure die Benzoxazinbildung bewirkt hatten. Die Nachprüfung der Weisert'schen Angaben hat aber ergeben, daß diese zu Recht bestehen [10]).

Weiter wurde gefunden, daß die (o-Acylaminophenyl)-dialkylcarbinole sich auch durch Erhitzen mit Chloriden organischer Säuren (Acetylchlorid) in Benzoxazine überführen lassen (Versuch 14 und 29), ja daß man sogar von den (o-Aminophenyl)-. . . carbinolen ausgehend unmittelbar zu den Benzoxazinen gelangen kann durch Einwirkung von ein Mol Säurechlorid auf die Lösung von 1 Mol Carbinol in einem indifferenten Lösungsmittel (wie Äther oder Benzol) bei gewöhnlicher Temperatur: es erfolgt zunächst Acylierung am Stickstoff und dann Wasserabspaltung unter Benzoxazinbildung (Versuch 19a, 29, 34). Dabei wird allerdings durch den in der ersten Reaktionsphase frei werdenden Chlorwasserstoff die Hälfte des angewandten Ausgangsmaterials als Chlorhydrat festgelegt. Dieser Übelstand läßt sich aber durch Anwendung der doppelten Menge Säurechlorid (2 Mol) unter gleichzeitigem Zusatz von Diäthylanilin (2 Mol), das den bei der Reaktion frei werdenden Chlorwasserstoff durch Bindung unschädlich macht, leicht vermeiden (Versuch 11a und 35):

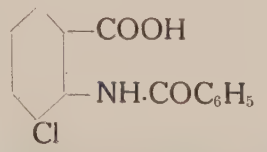
---

[10]) Natronlauge ist zur Gewinnung von Benzoxazinen aus den Carbinolen praktisch nicht brauchbar. Bei dem einschlägigen mit (o-Acetylaminophenyl) -diäthylcarbinol angestellten Versuch Weiserts ist offenbar ein durch die Wirkung der Pikrinsäure veranlaßter Beobachtungsfehler unterlaufen. Die Nachprüfung hat ergeben, daß (o-Acetylaminophenyl) -diäthylcarbinol beim Kochen mit 2 n-Natronlauge nur langsam angegriffen wird. Bei einer Erhitzungsdauer von einer Viertelstunde wurde das Ausgangsmaterial im wesentlichen unverändert zurückerhalten. Nach 2½stündigem Kochen dagegen war die Substanz in ein Öl verwandelt, das bei der Destillation mit Wasserdampf fast restlos überging, aber nur eine geringe Menge Benzoxazin enthielt; denn beim Erhitzen mit alkoholischer Pikrinsäure ergab das mit Wasserdampf destillierte Öl weniger als 10% der erwarteten Menge Benzoxazinpikrat. Der Rest, die Hauptmenge des Destillates, erwies sich als (o-Aminophenyl)-diäthylcarbinol (Schmp. 61,5—62,5°; Mischprobe). Die Natronlauge bewirkt also im wesentlichen Abspaltung des Acylrestes und nur in ganz untergeordnetem Maße Wasserabspaltung unter Oxazinringschluß.



Weisert ging ausschließlich von nichtsubstituierter Anthranilsäure aus und hat dementsprechend nur solche Chinolinhomologe dargestellt, die am Pyridinkern durch Alkyle oder Aryle substituiert sind. Es war zu erwarten, daß die Synthese sich in gleich guter Weise auch mit den Substitutionsprodukten der Anthranilsäure werde ausführen lassen, sofern nicht die Substituenten (wie z. B. NO_2-Gruppe) bei der Grignardierung stören. Um mich davon zu überzeugen, habe ich Synthesen mit 5-Chlor-2-benzoylamino-benzoesäure und 3-Acetylamino-2-naphtoesäure ausgeführt.

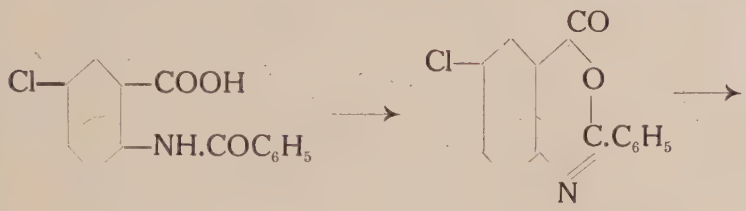
Die noch unbekannte 5-Chlor-2-benzoylamino-benzol-1-carbonsäure (VI) wurde durch Chlorieren von Benzoylanthranilsäure mit unterchloriger Säure nach dem von G. Bender [11]) aufgefundenen Verfahren der Chlorierung acylierter aromatischer Amine gewonnen. Neben der erwarteten 5-Chlor-Verbindung, deren Konstitution durch Spaltung in Benzoesäure und die bereits bekannte 5-Chlor2-aminobenzol-1-carbonsäure sichergestellt wurde, entsteht in geringer Menge ein Isomeres, das bei der Spaltung mit Salzsäure Benzoesäure und o-Chloranilin ergab, demnach als 3-chlorid-2-benzoylamino-benzol-1-carbonsäure (V) anzusprechen ist:



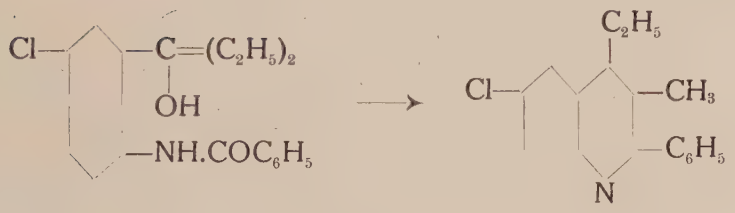
Durch Erwärmen mit Essigsäureanhydrid wurde die 5-Chlor-2-benzoylamino-benzol-1-carbonsäure in ihr Anhydrid (VII) über-

[11]) B. 19, 2273 [1886]. Siehe auch Chlorierung der (o-Nitrobenzoyl)-anthranilsäure: H. Andreae, „Über die Einwirkung von Phosphoroxychlorid auf o-Nitrobenzaldehyd", Diss. Tübingen-Bonn, 1913, S. 28.

geführt. Dieses lieferte bei der Grignardierung mit Äthylmagnesiumbromid (5-Chlor-2-benzoylaminophenyl)-diäthylcarbinol (VIII), das beim Erhitzen mit Phosphoroxychlorid glatt zum 2-Phenyl-3-methyl-4-äthyl-6-chlorchinolin (IX) führte:



VI VII

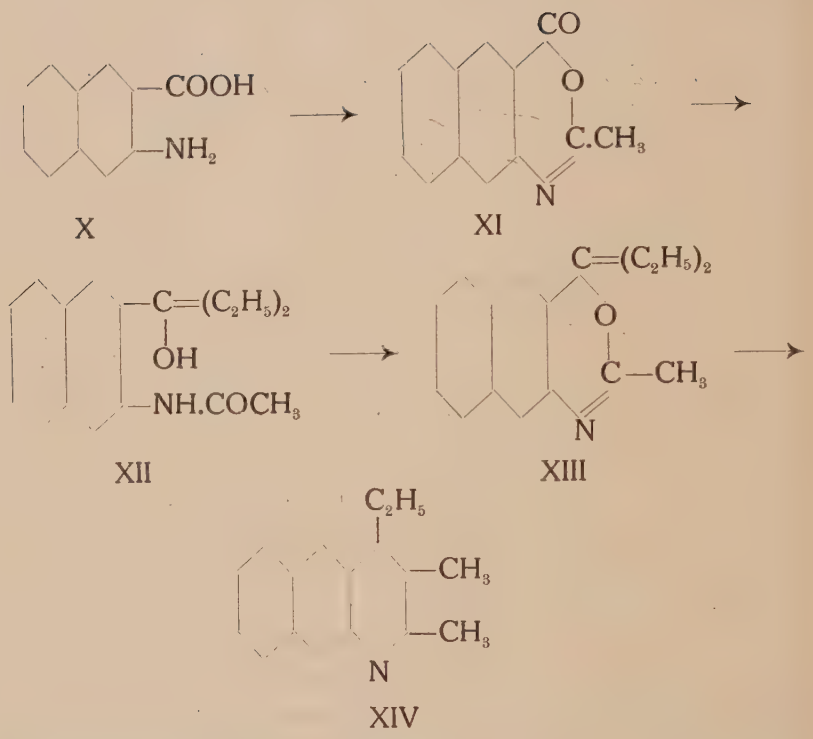


VIII IX

Von der technischen 2,3-Aminonaphtoesäure ausgehend, die mir von der I. G. Farbenindustrie-A.G., Frankfurt a. M.-Höchst freundlichst zur Verfügung gestellt wurde, habe ich das 2,3-Dimethyl-4-äthyl-α-anthrapyridin (XIV) dargestellt. Zunächst wurde die 2,3-Aminonaphtoesäure (X) durch Erhitzen mit Essigsäureanhydrid acetyliert und das Acetylprodukt gleichzeitig anhydrisiert[12]). Durch Grignardieren des Anhydrids (XI) mit Äthylmagnesiumbromid erhielt ich (3-Acetylamino-2-naphtyl)-diäthylcarbinol (XII), daraus durch Erhitzen mit 2 n-Salzsäure das 1,1-Diäthyl-3-methyl-(β,β-napht)-2,4-oxazin (XIII) und endlich durch Kochen dieser Verbindung mit Phosphoroxychlorid das oben genannte Anthrapyridin (XIV).

---

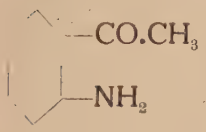
[12]) Die Angabe von R. Möhlau (B. 28, 3098 [1895], daß die 2,3-Aminonaphtoesäure unter den genannten Bedingungen — Möhlau setzt dem Essigsäureanhydrid sogar noch entwässertes Natriumacetat zu — in Acetylaminonaphtoesäure übergeht, ist nicht zutreffend. Sie hat ihren Grund darin, daß Möhlau das Produkt der Einwirkung von Essigsäureanhydrid auf die Aminonaphtoesäure aus verdünntem Alkohol umkristallisiert hat, wobei Aufspaltung des Anhydrids zur Acetylaminonaphtoesäure erfolgt.



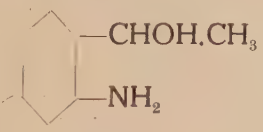
Bisher waren nach der W e i s e r t schen Methode nur solche Chinolinderivate dargestellt worden, die in 2,3- und 4-Stellung oder zum mindesten in 2- und 4-Stellung substituiert sind. Die Anwendung des Verfahrens auf (o-Acylaminophenyl)- m o n o alkyl-carbinole (sekundäre Carbinole) ließ die Entstehung von Chinolinhomologen mit f r e i e r 4 - S t e l l u n g erwarten. Meine Versuche haben ergeben, daß die C h i n o l i n s y n t h e s e a u c h m i t s e k u n d ä r e n C a r b i n o l e n a u s f ü h r b a r ist. Jedoch stellten sich dem Unternehmen zunächst erhebliche Schwierigkeiten entgegen, sowohl bei der Darstellung der Ausgangscarbinole, wie auch bei der Überführung dieser in die Benzoxazine und deren Umwandlung in die Chinoline. Diese waren die Veranlassung, nach neuen Wegen zur Gewinnung der Benzoxazine zu suchen, über die ich eingangs bereits berichtet habe, und von dem Vorteil, den die Anwendung geeigneter Verdünnungsmittel bietet, ausgiebigen Gebrauch zu machen. Wenn auch die erzielten Resultate in Anbetracht der zu überwindenden Hindernisse recht erfreulich sind, so muß doch festgestellt werden, daß die Ausbeuten bei der Anwendung von sekundären Carbinolen als Ausgangsprodukten erheblich hinter dem zurückbleiben, was mit tertiären

Carbinolen erzielt werden kann. Während im letzteren Fall Ausbeuten von 80—90% und darüber erhalten werden, ergaben die Versuche mit den aus sekundären Carbinolen gewonnenen, sehr viel empfindlicheren Benzoxazinen nur durchschnittlich 30% Ausbeute an Chinolinen.

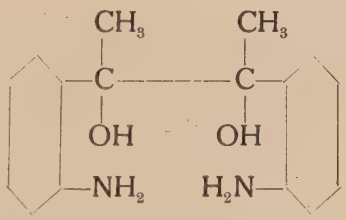
Die Gewinnung der als Ausgangsmaterialien in Betracht kommenden (o-Aminophenyl)-monoalkyl-carbinole durch Reduktion von o-Aminophenyl-alkyl-ketonen erschien von vornherein aussichtslos, da H. Kippenberg[13]) bereits festgestellt hat, daß die Reduktion des o-Aminoacetophenons (XV) nicht zum (o-Aminophenyl)-methylcarbinol (XVI) führt, sondern „Diamidoacetophenon-pinakon" (XVII) liefert:



XV

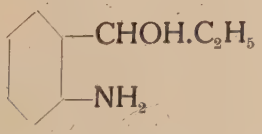


XVI

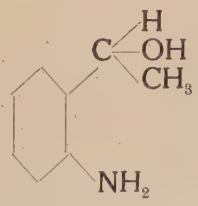


XVII

Dagegen können die gewünschten sekundären Carbinole erhalten werden durch Grignardierung von o-Aminobenzaldehyd. Günstig (70% Ausbeute) verlief diese indes nur bei der Verwendung von Benzylmagnesiumchlorid. Beim Arbeiten mit Methyl- oder Äthyl-magnesium-haloiden dagegen ergaben sich bei der Reinigung der Rohprodukte nicht unbeträchtliche Verluste. Immerhin gelang es bei Anwendung der „Magnesiumspäne für Feuerwerk" von E. Merck und Beobachten gewisser Vorsichtsmaßregeln bei o-Aminophenyl-äthylcarbinol (XVIII) etwa 60%, bei o-Aminophenyl-methylcarbinol (XIX) durchschnittlich 44% der theoretischen Ausbeute zu erzielen.



XVII

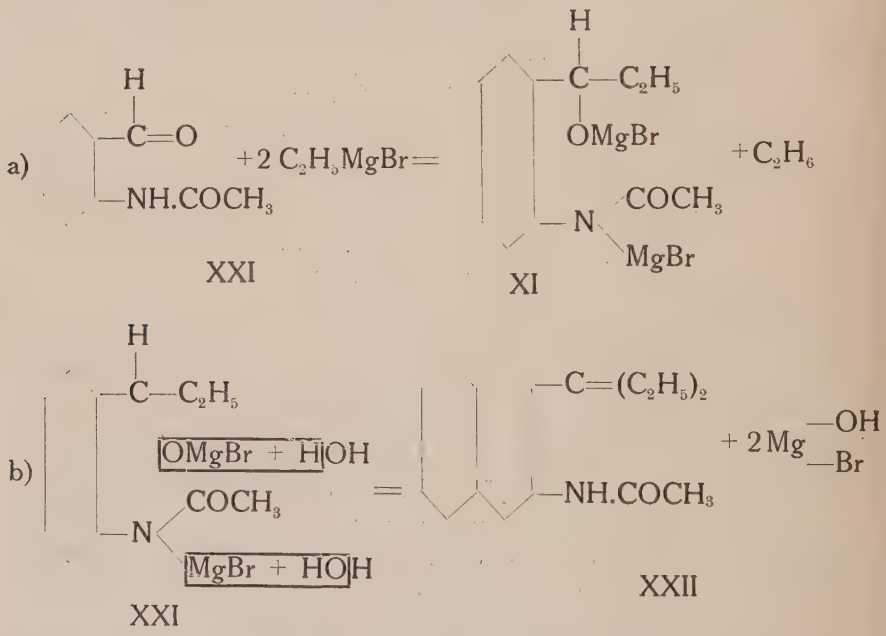


XIX

Etwas vorteilhafter, insbesondere aber bequemer ist es, den Aminobenzaldehyd vor der Grignardierung zu acylie-

[13]) B. 30, 1130 [1897].

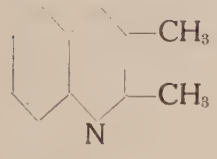
ren. Aus den Angaben Weiserts[14]), die durch einen eigenen Versuch mit Acetanilid bestätigt wurden, geht hervor, daß aromatisch gebundene monoacylierte Aminogruppen durch Grignard's Reagens insofern nicht verändert werden, als die entstehenden Einwirkungsprodukte beim Zerlegen mit Wasser das Ausgangsmaterial zurückliefern. Bei der Grignardierung von acetyliertem o-Aminobenzaldehyd (XX) treten dementsprechend zwar sowohl die Aldehydgruppe, wie die Acetylaminogruppe mit dem Organomagnesiumhaloid in Reaktion (XXI), aber bei der üblichen Aufarbeitung resultiert ein Produkt (XXII), das nur an der Aldehydgruppe verändert ist:



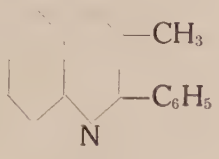
Aus praktischen Gründen mußte ich zwar auf die Isolierung dieser (o-Acylaminophenyl)-alkyl-carbinole verzichten. Es kann aber wohl kein Zweifel bestehen, daß die Grignardierung des Acetylaminobenzaldehyds in der vorstehend formulierten Weise vor sich geht; denn die Rohprodukte liefern bei Behandlung mit alkoholischer Pikrinsäure die entsprechenden Benzoxazine (bei Durchführung der Reaktion mit Äthylmagnesiumbromid in einer Ausbeute von 56% d. Th., bezogen auf o-Acetylaminobenzaldehyd) und ergeben beim Erhitzen mit Phosphoroxychlorid die Chinolinbasen in einer Ausbeute von 38% d. Th., berechnet auf das Rohprodukt der Grignardierung = (o-Acylaminophenyl)-alkyl-carbinol.

[14]) Diss. S. 10.

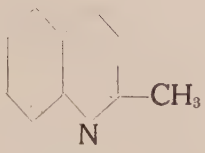
So sind aus sekundären Carbinolen 2,3-Dimethylchinolin (XXIII), 2-Phenyl-3-methyl-chinolin (XXIV) und Chinaldin (XXV) gewonnen worden:



XXIII



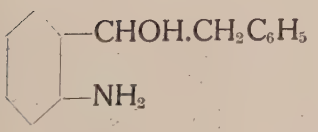
XXIV



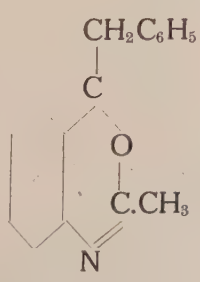
XXV

und zwar zum Teil unmittelbar aus dem rohen (o-Acylaminophenyl)-alkylcarbinol, zum Teil unter Isolierung des Benzoxazins und in einem Fall auch auf dem Wege über das Olefin.

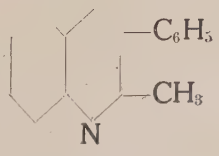
Wie bereits oben erwähnt wurde, habe ich o-Aminobenzaldehyd auch mit Benzylmagnesiumchlorid grignardiert. Aus dem hiebei entstehenden (o-Aminophenyl)-benzyl-carbinol (XXVI) konnte zwar 1-Benzyl-3-methyl-benz-2,4-oxazin (XXVII) erhalten werden, aber dieses ließ sich auf keine Weise zu dem erwarteten 2-Methyl-3-phenyl-chinolin (XXVIII) anhydrisieren. Den gleichen Mißerfolg hatte ich bei dem Versuch, das Chinolin auf dem Umwege über das o-Aminostilben (XXIX) zu erreichen. Es gelang auch hier nur bis zu der bereits bekannten Acetylverbindung des Aminostilbens vorzudringen. Dieser erste Fall des Versagens unserer Chinolinsynthese war die Veranlassung, das (o-Amino-phenyl)-dibenzyl-carbinol (XXX) darzustellen und seine Überführung in ein Chinolinhomologes zu versuchen. Auch hier stellte sich heraus, daß die Umwandlung des 1,1-Dibenzyl-3-methyl-benz-2,4-oxazin (XXXI),zu dem man von dem genannten Carbinol aus auf dem gewöhnlichen Weg gelangen kann, in ein Chinolin nicht möglich ist. Es muß demnach doch wohl für dieses ausnahmsweise Versagen unserer Chinolinsynthese der Benzylrest verantwortlich gemacht werden.



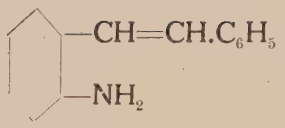
XXVI



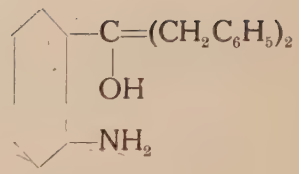
XXVII



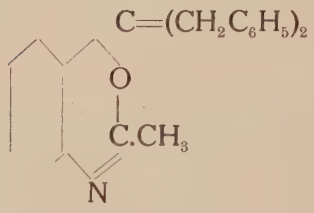
XXVIII



XXIX

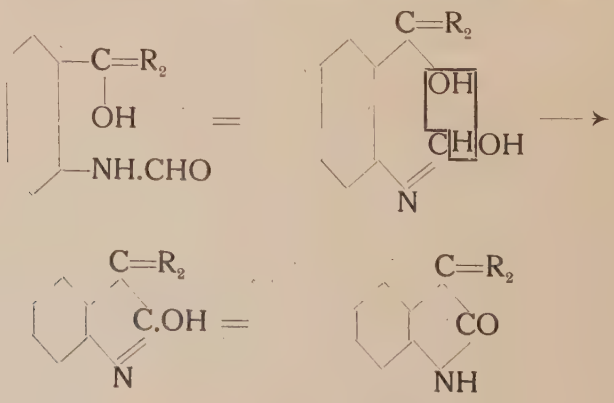


XXX



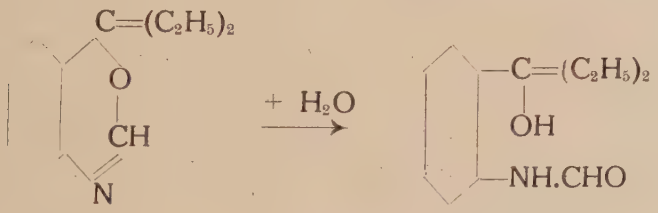
XXXI

Bis jetzt sind sowohl von Weisert wie von mir nur Acetyl- und Benzoylverbindungen der (o-Aminophenyl)-alkylcarbinole für die Chinolinsynthese verwendet, und demnach nur Chinoline erhalten worden, die durchweg in 2-Stellung substituiert sind. Es kann wohl keinem Zweifel unterliegen, daß auch mit anderen Säureresten N-acylierte (o-Aminophenyl)-. . . carbinole für die Chinolinsynthese brauchbar sind. Einige Versuche mit formylierten (o-Aminophenyl)-dialkylcarbinolen (XXXIII) anzustellen, hielt ich aber doch für nötig. Denn es bestehen immerhin bei den Formylverbindungen zwei Möglichkeiten für die Wasserabspaltung. Außer zu Benzoxazinen könnte die Wasserabspaltung hier auch zu Dihydroindolderivaten führen, wie die nachstehende Formulierung zeigt:



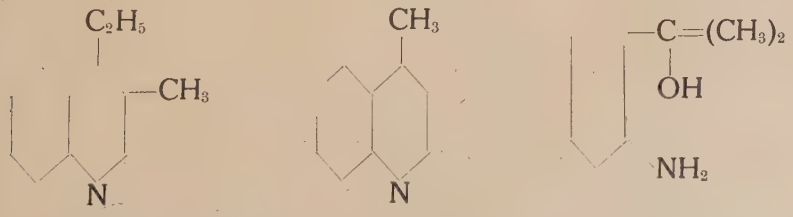
Diese Befürchtung hat sich aber als grundlos erwiesen. Beim Kochen mit 90%iger Ameisensäure gehen die (o-Aminophenyl)-dialkyl-carbinole (XXXIII) in einem Zug in Benzoxazine (XXXIV) über (Versuch 21 und 25). Daneben entsteht allerdings unter der wasserabspaltenden Wirkung der 90%igen Ameisensäure auch noch nicht formyliertes Olefin (XXXII), worunter natürlich die Ausbeuten an Benzoxazin (50—75% d. Th.) etwas leiden [15]). Nebenher sei noch bemerkt, daß die Benzoxazine mit unbesetzter 3-Stellung leicht unter Wasseraufnahme zu (Formylaminophenyl)-carbinolen (XXXV) aufgespalten werden z. B. schon beim Zerlegen ihrer Pikrate mit Ammoniakflüssigkeit, sofern dabei erhitzt wird, oder beim Erwärmen der freien Benzoxazine mit Ammoniak in alkoholischer Lösung.

XXXII XXXIII



XXXIV XXXV

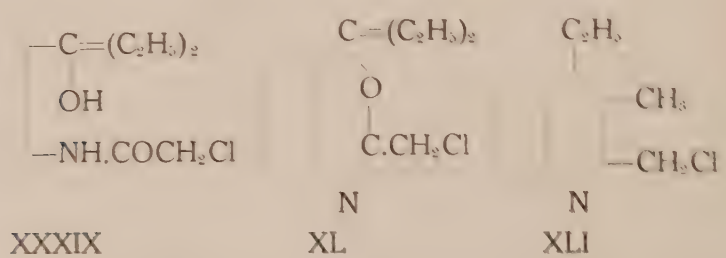
Ausgehend vom (o-Aminophenyl)-diäthyl-carbinol gelangte ich so zum 3-Methyl-4-äthyl-chinolin (XXXVI) und vom (o-Aminophenyl)-dimethyl-carbinol (XXXVIII) zum Lepidin (XXXVII):



XXXVI XXXVII XXXIII

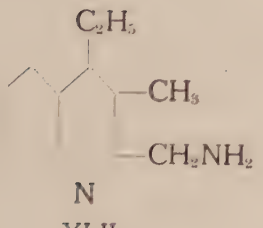
[15]) Das o-Aminophenyl-olefin wird offenbar durch 90%ige Ameisensäure nicht formuliert.

Von besonders praktischer Bedeutung scheint es mir zu sein, daß es möglich ist, bei unserer Chinolinsynthese auch halogensubstituierte Säurechloride zu verwenden und so zu Chinolinabkömmlingen zu gelangen, die in der α-Seitenkette Halogen enthalten. Durch Austausch dieses Halogens gegen andere Gruppen können Körper enthalten werden, die bis jetzt gar nicht oder nur schwer zugänglich waren. Bei Behandlung von (o-Aminophenyl)-diäthylcarbinol, das ich als eines der am bequemsten darzustellenden Ausgangscarbinole hier als Versuchsobjekt wählte, mit Chloracetylchlorid wurde je nach den Versuchsbedingungen entweder die N Chloracetylverbindung des Carbinols (XXXIX) oder sofort das entsprechende 1,1-Diäthyl-3-chlormethyl-benz 2,4-oxazin (XL) erhalten, die in der üblichen Weise mit befriedigenden Ausbeuten in 2-Chlormethyl-3-methyl 4-äthyl-chinolin (XLI) übergeführt werden konnten.

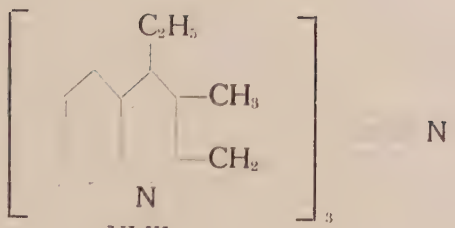


XXXIX XL XLI

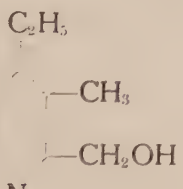
Im Besitz dieser Verbindung war es mir nunmehr auch möglich, den Wunsch von Herrn Professor Dr. Reihlen nach Darstellung eines 2-Aminomethyl-chinolins zu erfüllen, das für die Erforschung der Konstitution von Platin- und anderen Metallkomplexsalzen von Interesse ist. Da für den genannten Zweck sonstige indifferente Substituenten, wie Alkyle, am Pyridinkern des Chinolins nicht stören, erübrigte sich die wahrscheinlich durchführbare, aber sicherlich zeitraubende und weniger ergiebige Darstellung des 2 Chlormethyl-chinolins; es konnte statt dessen für die Darstellung des Amins mein 4-Äthyl-3-methyl-2-chlormethyl-chinolin verwendet werden. Die Umsetzung mit alkoholischem Ammoniak ergab allerdings nicht das gewünschte Resultat insofern, als neben primärem Amin (XLII) noch beträchtliche Mengen tertiären Amins (XLIII) entstanden. Deshalb war ich genötigt von der Phtalimidkalium-Methode Gabriels Gebrauch zu machen. Die Ausführung bot keine Schwierigkeiten. Das 4-Äthyl-3-methyl-2-aminomethyl-chinolin ist allerdings sehr autoxydabel, liefert aber gut kristallisierte, beständige Salze (Pikrat, Acetat, Chlorhydrat).



XLII



XLIII

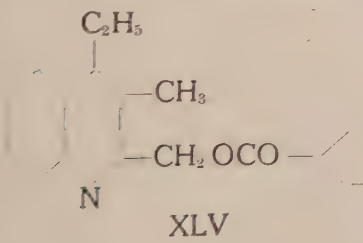


XLIV

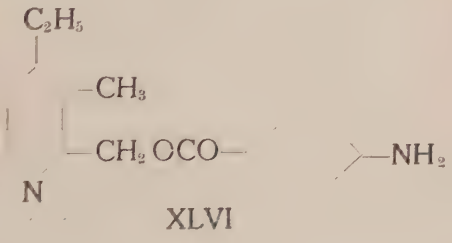
Weiterhin gelangte ich vom 1-Äthyl-3-methyl-2-chlormethyl-chinolin durch Austausch des Chlors gegen Hydroxyl zum entsprechenden Alkohol (XLIV):

Dieser entstand ohne weiteres, als ich in der Absicht, zunächst den Essigsäureester des Alkohols darzustellen, die Chlorverbindung mit Eisessig und Natriumacetat erhitzte. Offenbar genügt schon die geringe Menge Wasser, die im Eisessig enthalten ist, um in der Hitze den primär entstandenen Ester zu verseifen.

Die Benzoesäureester von Aminoalkoholen sind durch lokalanästhetische Eigenschaften ausgezeichnet. Die bekanntesten Beispiele hiefür sind das Cocain, Eucain, Stovain und Alypin. Da gewisse Stoffe aus der Chinolingruppe ebenfalls anästhetische Wirkungen zeigen, so schien es von Interesse, den Benzoesäureester des 2-Oxymethyl-3-methyl-4-äthyl-chinolins (XLV) darzustellen und pharmakologisch untersuchen zu lassen. Außerdem wurde der Alkohol auch noch mit Aminobenzoesäure kombiniert (XLVI), um wie im Novocain die Anästhesinwirkung mit der eines benzoylierten Aminoalkohols zu verbinden.



XLV



XLVI

Für die Herstellung dieser Ester war ich auf die Umsetzung des 2-Chlormethyl-3-methyl-4-äthyl-chinolins mit den Silbersalzen der Benzoesäure bzw. der p-Nitrobenzoesäure angewiesen. Denn durch Behandlung mit Benzoylchlorid und p-Nitrobenzoylchlorid läßt sich die Veresterung nicht durchführen. Reissert[16]) hat nämlich schon gezeigt, daß Chinolin durch Benzoylchlorid zum o-Benzoylamino-zimmt-aldehyd aufgespalten wird.

Bei diesen Versuchen war ich mir wohl bewußt, daß ein pharmakologischer Erfolg schon wegen der beträchtlichen Giftwirkung des Chinolins recht fraglich ist. Diese Giftigkeit ist ja wohl auch der Grund, warum sich bis jetzt nur ein einziges Chinolinderivat, das Perkain[17]) als praktisch brauchbar für Lokalanästhesie erwiesen hat. Weiter ist noch zu bedenken, daß die genannten Ester nur schwach basische Eigenschaften haben, ihre Salze also hydrolytisch gespalten werden und deshalb nur als Streupulver oder Salben, nicht aber in Form ihrer Salzlösungen zu Injektionszwecken brauchbar sind.

Nun könnte man ja daran denken, durch Überführung dieser Stoffe in Tetrahydrochinolinderivate zu stärkeren Basen zu gelangen. Durch die Hydrierung wird aber die chemische Natur und damit sicherlich auch die pharmakologische Wirkung wesentlich verändert werden. Zudem wären für diesen Zweck die Ester des noch nicht dargestellten 2-Oxymethyl-chinolins weit mehr geeignet als meine in 3- und 4-Stellung substituierten Produkte, weil bei der Hydrierung dieser ein Gemisch von zwei cis-trans-Isomeren entstehen müßte. Bei dieser Sachlage schien es mir angezeigt, zunächst einmal an Hand der vorliegenden Ester pharmakologisch feststellen zu lassen, ob Verbindungen dieses Typus überhaupt befriedigende lokalanästhetische Wirkung aufweisen, um beurteilen zu können, ob sich weitere Versuche in dieser Richtung lohnen werden. Die pharmakologische Untersuchung hat freundlicher Weise Herr Privatdozent Dr. Pulewka vom Pharmakologischen Institut der Universität Tübingen übernommen. Ihr Ergebnis steht noch aus.

Ich möchte den Bericht über meine Versuchsergebnisse nicht schließen, ohne der Württembergischen Gesellschaft zur Förderung der Wissenscaften für die Unterstützung, die sie mir zuteil werden ließ, meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

---

[16]) B. 38, 3415 [1905].

[17]) Vgl. hierzu A. Christ, Narcose und Anästhesie 2, 161—162 [1929] und F. Uhlmann, dieselbe Zeitschrift 2, 168 [1929].

Beschreibung der Versuche.

I. Im Benzolkern (und in 2,3- und 4-Stellung) substituierte Chinoline.

Versuch 1. a) 6-Chlor-2-phenyl-3-methyl-4-äthylchinolin (IX): Als Ausgangsmaterial diente Benzoylanthranilsäure: Zu einer Lösung von 65 g technischer Anthranilsäure und 200 g Kristallsoda in 1¼ Liter Wasser läßt man unter lebhaftem Turbinieren 74 g (5% Überschuß) Benzoylchlorid eintropfen, wobei durch Kühlung mit Eiswasser dafür gesorgt wird, daß die Temperatur nicht wesentlich steigt. Zur Abscheidung des Benzoylierungsproduktes wird ohne Rücksichtnahme auf eine etwa bereits erfolgte Abscheidung mit 20%iger Salzsäure, die man unter Fortsetzen des Turbinierens in dünnem Strahl zufließen läßt, angesäuert.

Ausbeute nach einmaligem Umkristallisieren aus Alkohol etwa 80% d. Th. Schmp. 180—181°.

Versuch 2. 5-Chlor-2-benzoylamino-benzol-1-carbonsäure (VI): Eine Lösung von 96,4 g Benzoylanthranilsäure und 65 g Kristallsoda in 1,6 Liter Wasser wird mit einer nach E. Slosson[18]) unter Verwendung von 172 g Kristallsoda und 1 Liter Wasser bereiteten Lösung von unterchloriger Säure vereinigt, nachdem beide Flüssigkeiten vorher auf 0° abgekühlt worden sind. Man läßt über Nacht oder mindestens 2—3 Stunden im Eisschrank stehen und fällt hierauf das Chlorierungsprodukt mit Salzsäure aus. Beim Umkristallisieren aus Alkohol ergaben sich 67,2 g 5-Chlor-2-benzoylaminobenzol-1-carbonsäure = 61% d. Th. Feine, verfilzte Nadeln, die bei 246—247° unter Zersetzung schmolzen.

0,1210 g Subst.: 0,2696 g CO_2, 0,0413 g H_2O — 0,1053 g Subst.: 4,9 ccm N (20°, 732 mm). — 0,1985 g Subst.: 0,1018 g AgCl.

$C_{14}H_{10}O_3NCl$. Ber. C 60,97% H 3,66 N 5,08 Cl 12,87.
Gef. C 60,77 H 3,82 N 5,22 Cl 12,69.

Konstitutionsbeweis: 2 g Säure wurden mit 20 ccm 3 n-Kalilauge im siedenden Wasserbad erhitzt. Beim Übergießen der Säure mit der Kalilauge bildete sich zunächst ein schwer lösliches Kaliumsalz, das allmählich in Lösung ging.Nach 7 Stunden wurde über Asbest filtriert, mit Salzsäure angesäuert und so viel Wasser zu-

[18]) B. 28, 3268 [1895].

gegeben, daß in der Siedehitze Lösung eintrat. Beim Erkalten kristallisierte 0,2 g Benzoesäure (Schmp. 121°, Mischprobe) aus. Die Mutterlauge hievon ergab beim Konzentrieren auf dem Wasserbad eine weitere Kristallisation, die das Chlorhydrat einer Aminosäure darstellten. Dieses wurde aus Wasser unter Zusatz von Natriumacetat umgelöst und lieferte so 0,76 g der freien Aminosäure. Sie schmolz bei 208° unter Zersetzung. Eine Mischung mit einem Präparat von 5-Chlor-2-aminobenzol-1-carbonsäure, das von H. Andreae[19]) stammte, wies wie dieses den Schmelzpunkt 108,5° auf.

Die aus der alkoholischen Mutterlauge der 5-Chlor-2-benzoylaminobenzol-1-carbonsäure bei starkem Konzentrieren sich ergebenden Kristallsiationen bestehen mehr oder weniger aus einer isomeren Säure. Zu ihrer Reindarstellung macht man mit Vorteil von dem Umstand Gebrauch, daß ihr Bariumsalz in heißem Wasser leichter löslich ist als das der 5-Chlor-2-benzoylaminobenzol-1-carbonsäure. Die Hauptmenge der letzteren läßt sich deshalb dadurch abtrennen, daß man das Säuregemisch in Ammoniak löst, die Lösung heiß mit Bariumchlorid ausfällt und heiß absaugt. Das Filtrat, in dem die isomere Säure verbleibt, wird wieder angesäuert; die dadurch abgeschiedene Säure wird nach dem Trocknen aus Xylol (eventuell mehrmals) umkristallisiert. Weiße Nadeln, die bei 175° unter Zersetzung schmelzen. Ausbeute 10 g.

0.1358 g Sbst.: 0.3038 g CO_2, 0.0466 g H_2O, — 0.1054 g Sbst.: 5.0 ccm N (18°, 726 mm) — 0.2149 g Sbst.: 0.1102 g AgCl.

$C_{14}H_{10}O_3NCl$ Ber. C 60.97, H 3.66, N 5.08, Cl 12.87
Gef. C 61.01, H 3.84, N 5.32, Cl 12.69.

Daß in diesen Isomeren die 3-Chlor-2-benzoylaminobenzol-1-carbonsäure (V) vorliegt, zeigt das Ergebnis der Spaltung mit Salzsäure: 2 g Sbst. wurden mit 20 ccm Salzsäure (spez. Gew. 1,19) 4 Stunden im Einschmelzrohr auf 170—180° erhitzt. Beim Öffnen der Bombe war starker Druck vorhanden; der Bombeninhalt war mit Kristallen durchsetzt. Diese wurden nach Zusatz von Wasser abgesaugt, sie erwiesen sich als Benzoesäure. Das salzsaure Filtrat ätherte ich zur Entfernung der gelöst gebliebenen Benzoesäure aus, machte es dann alkalisch und destillierte mit Wasserdampf. Dabei ging ein Öl über, das mit Äther gesammelt wurde. Den Abdampfrückstand der getrockneten ätherischen Lösung teilte ich in zwei Teile, behandelte den einen mit Essigsäureanhydrid, den anderen mit Benzoylchlorid und Natronlauge, und erhielt so eine Acetylverbindung vom Schmelzpunkt 87,5° und ein Benzoylderivat, das bei 99° schmolz. Mischproben mit o-Chloracetanilid bzw. o-Chlorbenzanilid ergaben keine Depression der Schmelzpunkte.

Die Ausbeute an o-Chloranilin (berechnet aus den erhaltenen Mengen Acectyl- und Benzoylverbindung) betrug 73% d. Th.

Versuch 3. 1-Oxo-3-phenyl-7-chlor-benz-2,4-oxazin (VII): 55 g 5-Chlor-2-benzoylamino-benzol-1-carbonsäure werden in 240 ccm Essigsäureanhydrid heiß gelöst. Man hält die Lösung 10 Minuten im Sieden und läßt dann erkalten, wobei das Oxazin in feinen, weißen Nadeln vom Schmelzpunkt 192° auskristallisiert.

[19]) Diss. S. 25 und 26.

Ausbeute 49,4 g. Zum Umkristallisieren sind Benzol, Eisessig oder Essigsäureanhydrid gut geeignet.

0,1214 g Sbst.: 0,2895 g CO_2, 0,0356 g H_2O. — 0,1165 g Sbst.: 5,5 ccm N (15°, 740 mm). — 0,3318 g Sbst.: 0,1823 g AgCl.

$C_{14}H_8O_2NCl$ Ber. C 65,24, H 3,13, N 5,44, Cl 13,77.
Gef. C 65,04, H 3,28, N 5,45, Cl 13,59.

Versuch 4. (2-Benzoylamino-5-chlor-phenyl)-diäthyl-carbinol (VIII): 20,4 g des vorstehend beschriebenen Oxazins werden in 400 ccm Benzol heiß gelöst. Zu dem Kristallbrei, der beim Erkalten entsteht, läßt man unter Umschütteln eine Lösung von 5,6 g Magnesium in 22 g Äthylbromid und 200 ccm absoluten Äther eintropfen, wobei zunächst unter Erwärmung das Oxazin in Lösung geht und dann die Abscheidung des Reaktionsproduktes erfolgt. Zu deren Vervollständigung wird zwei Stunden lang auf dem Wasserbad am Rückflußkühler erwärmt. Dann zersetzt man die Grignardverbindung, indem man dem Reaktionsgemisch Eiswasser und verdünnte Salzsäure zusetzt. Aus der von der wässrigen Flüssigkeit abgetrennten, mit Kaliumcarbonat getrockneten und durch Abdestillieren eines Teiles konzentrierten Ätherbenzol-Lösung kristallisieren beim Erkalten 22—24 g Carbinol aus = 87—94% d. Th. Zum Umkristallisieren werden vorteilhaft Mischungen von Benzol-Benzin (Sdp. 75—95°) im Verhältnis 1:1 bis 1:2 verwendet. Feine seidenglänzende Nädelchen vom Schmelzpunkt 128,5°.

0,1666 g Sbst.: 0,4146 g CO_2, 0,0971 g H_2O. — 0,1126 g Sbst: 4,5 ccm N (15°, 740 mm). — 0,2110 g Sbst.: 0,0950 g AgCl.

$C_{18}H_{20}O_2NCl$ Ber. C 68,00, H 6.35, N 4,41, Cl 11,16.
Gef. C 67,87, H 6,52, N 4,61, Cl 11,14.

Versuch 5. 2-Phenyl-3-methyl-4-äthyl-6-chlor-chinolin (IX): 15 g 2-Benzoylamino-5-chlor-benzol-1-carbonsäure werden in einem geräumigen Rundkolben mit eingeschliffenem Rückflußkühler durch vorsichtiges Erwärmen in 75 ccm frisch destilliertem Phosphoroxychlorid in Lösung gebracht und nach Ablauf der meist sehr heftig einsetzenden Reaktion 2 Stunden in gelindem Sieden erhalten. Dann wird das Phosphoroxychlorid im Wasserbad unter vermindertem Druck abdestilliert. Den Rückstand löst man unter Erwärmen in 2 n-Schwefelsäure; die Lösung wird mit Tierkohle gekocht, filtriert und noch warm mit Ammoniak ausgefällt. Das zunächst ölig sich abscheidende Chinolin wird beim Erkalten kristallinisch. Beim Umkristallisieren aus Petroläther (Sdp. 75—95°) erhält man die Substanz in flachen, prismatischen Stäbchen vom Schmelzpunkt 132—133°. Ausbeute: 11 g (einmal umkristallisiertes Produkt). Das Chlorhydrat des 2-Phenyl-3-methyl-4-äthyl-6-chlor-chinolins ist in Wasser und in verdünnter Salzsäure sehr schwer löslich.

0,1002 g Sbst: 0,2822 g CO_2, 0,0518 g H_2O. — 0,1210 g Sbst.: 5,2 ccm N (14°, 740 mm). — 0,2893 g Sbst.: 0,1446 g AgCl.

$C_{18}H_{16}NCl$ Ber. C 76,70, H 5,73, N 4,97, Cl 12,59.
Gef. C 76,81, H 5,78, N 4,98, Cl 12,36.

Versuch 6. b) 2,3-Dimethyl-4-äthyl-α-anthrapyridin (XIV). 1-Oxo-3-methyl-(β, β)-napht-2,4-oxazin (XI): 20 g technische 2,3-Aminonaphtoesäure (X) werden in 80 ccm frisch destilliertem Essigsäureanhydrid heiß gelöst. Aus der mit Tierkohle entfärbten und filtrierten Lösung kristallisiert beim Erkalten das Oxazin aus. Es wird nach dem Absaugen durch Nachwaschen mit 96%igem Alkohol von der anhaftenden Essigsäureanhydridmutterlauge befreit. Ausbeute 21,4 g. Blättchen vom Schmp. 171—172°. Zum Umkristallisieren wurde Benzol benutzt.

0,1431 g Sbst.: 0,3867 g CO_2, 0,0573 g H_2O.— 0,1127 g Sbst.: 6,8 ccm N (20°, 729 mm).

$C_{13}H_9O_2N$ Ber. C 73,90, H 4,30, N 6,64.
Gef. C 73,70, H 4.48, N 6,74.

Löst man die Substanz unter Erwärmen in 75%igem Alkohol auf, so kristallisiert beim Erkalten 3-Acetamino-2-naphtoesäure vom Schmp. 238° aus (vgl. S. 13 Anm. 12).

Versuch 7. (3-Acetamino-2-naphtyl)-diäthyl-carbinol (XII) wird aus dem Oxazin durch Grignardierung mit Äthylmagnesiumbromidlösung erhalten: Zwischen dem Kühler und den Rundkolben, in dem sich die aus 12 g Magnesium, 44 g Bromäthyl und 140 ccm absolutem Äther bereitete Äthylmagnesiumbromidlösung befindet, schaltet man einen Vorstoß ein, der zur Aufnahme einer mit 13,6 g Oxazin beschickten Extraktionshülse dient, und löst aus dieser das Oxazin allmählich heraus, indem man die Grignardlösung auf dem Wasserbad in gelindem Sieden erhält. Die Aufarbeitung des Reaktionsgemisches erfolgt in üblicher Weise. Der sich dabei ergebende kristallinisch erstarrende Rückstand wird aus Benzol umgelöst. Flach prismatische Stäbchen, die bei 125,5—126° schmelzen. Ausbeute 14 g.

0,1354 g Sbst.: 0,3741 g CO_2, 0,0967 g H_2O. — 0,1294 g Sbst.: 6,1 ccm N (21°, 731 mm).

$C_{17}H_{21}O_2N$ Ber. C 75,23, H 7,81 N 5,17.
Gef. C 75,35, H 7,99, N 5,26.

Versuch 8. 1,1-Diäthyl-3-methyl-(β,β-naphth)-2,4-oxazin (XIII): 11 g Carbinol werden mit 110 ccm 2 n-Salzsäure solange im siedenden Wasserbad erhitzt, bis vollständige Lösung eingetreten ist. Dann wird ammoniakalisch gemacht und ausgeäthert. Es ergeben sich 10 g Ätherabdampfrückstand, die im Vakuum destilliert

werden. Farbloses Öl, das bei einem Druck von 16 mm zwischen 210—212° übergeht.

0,1217 g Sbst.: 0,3587 g CO_2, 0,0837 g H_2O. — 0,1534 g Sbst.: 7,8 ccm N (18°, 728 mm).

$C_{17}H_{19}ON$ Ber. C 80,58, H 7,56, N 5,53.
Gef. C 80,38, H 7,70, N 5,71.

Das Pikrat erhält man beim Zusammenbringen mit der molekularen Menge kalt gesättigter alkoholischer Pikrinsäurelösung. Es schmilzt bei 172—172,5° und kristallisiert aus Alkohol in gelben Nadeln.

Versuch 9. 2,3-Dimethyl-4-äthyl-α-anthrapyridin (XIV) wird aus dem Oxazin (10 g) durch zweistündiges Erhitzen mit Phosphoroxychlorid (40 ccm) gewonnen. Bemerkenswert ist, daß sich hier während des Erhitzens ein kristallinischer Niederschlag (Chlorhydrat oder Phosphat) abscheidet, auf den indes bei der Aufarbeitung keine Rücksicht genommen wird. Der nach dem Abdestillieren des Phosphoroxychlorids verbleibende Rückstand wird in heißer verdünnter Salzsäure aufgenommen und weiter behandelt wie bei Versuch 5 angegeben ist. Zum Umkristallisieren benützt man Petroläther (Sdp. 75—95°). Ausbeute 86% der Theorie.

Das Anthrapyridin kristallisiert in zwei Formen, langen glänzenden Nadeln, die mit der Zeit ihren Glanz völlig verlieren, und derben Kristallen, die beim Aufbewahren nicht matt werden. Beide Formen sind schwach gelblich gefärbt und schmelzen bei 116°, desgleichen eine Mischung der beiden Formen. Offenbar tritt beim Erhitzen Umwandlung der labilen nadeligen Form in die andere Kristallmodifikation ein.

0,1158 g Sbst.: 0,3677 g CO_2, 0,0769 H_2O. — 0,1235 g Sbst.: 6,7 ccm N (17°, 732 mm).

$C_{17}H_{17}N$ Ber. C 86,75, H 7,29, N 5,96.
Gef. C 86,60, H 7,43, N 6,15.

II. In 4-Stellung nicht substituierte Chinoline.

a) 2,3-Dimethylchinolin (XXIII).

Versuch 10. (o-Aminophenyl)-äthyl-carbinol (XVIII): Zu einer Grignardlösung aus 6,5 g Feuerwerkmagnesium (Merck)[20]), 27 g Äthylbromid und 80 ccm absolutem Äther läßt man unter Kühlung mit Eiswasser eine Lösung von 6 g o-Aminobenzaldehyd in

[20]) Auch bei den weiterhin beschriebenen Grignardierungen wurde stets diese Sorte Magnesium zur Anwendung gebracht.

60 ccm absolutem Äther unter Umschütteln zutropfen. Jeder Tropfen erzeugt einen gelben, flockigen Niederschlag, der alsbald wieder verschwindet. Im weiteren Verlauf der Operation färbt sich die Lösung unter Abscheidung eines Öls dunkel. Nach beendetem Eintragen des o-Aminobenzaldehyds wird das Reaktionsgemisch noch eine Stunde auf dem Wasserbad am Rückflußkühler zu gelindem Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten zerlegt man die Grignardverbindung mit Eiswasser unter Zugabe von Chlorammon. Die ätherische, mit Natriumsulfat getrocknete Schicht hinterläßt beim Abdestillieren 6,5 g gelben, kristallinisch erstarrenden Rückstand. Dieser wird unter gelindem Erwärmen in 8,5 ccm Benzol aufgenommen; dazu fügt man 25 ccm Petroläther (Sdp. 75—95°) und läßt zunächst bei Zimmertemperatur, zum Schluß im Eisschrank auskristallisieren. Man erhält so 4,3 g gut kristallisierte, ziemlich reine, wenn auch noch etwas gefärbte Substanz. Aus der Mutterlauge kann durch weiteren Zusatz von 35 ccm Petroläther (Sdp. 75—95°) noch eine zweite Kristallisation erzielt werden. Gesamtausbeute: 58% (Mittel aus mehreren Versuchen).

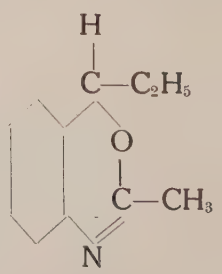
Für die Analyse wurde das so erhaltene Produkt dreimal aus Petroläther (Sdp. 75—95°) und zwar das erstemal unter Zusatz von Tierkohle umkristallisiert. Das Carbinol wird so in farblosen Nadeln vom Schmp. 52—53° erhalten.

0,1278 g Sbst.: 0,3341 g CO_2, 0,1000 g H_2O. — 0,1000 g Sbst.: 8,0 ccm N (10°, 741 mm).

$C_9H_{13}ON$ Ber. C 71,47, H 8,69, N 9,27.
Gef. C 71,30, H 8,76, N 9,41.

Versuch 11a. 1-Äthyl-3-methyl-benz-2,4-oxazin[21]): In eine Lösung von 9 g (o-Aminophenyl)-äthyl-carbinol in 120 ccm absolutem Äther läßt man unter Eiskühlung, Umschütteln und Ausschluß von Luftfeuchtigkeit eine Mischung von 9,6 g Acethylchlorid, 18 g Diäthylanilin und 60 ccm absolutem Äther zutropfen (molekulares Verhältnis von Amin: Säurechlorid: Diäthylanilin = 1:2:2). Von dem sich kristallinisch abscheidenden Diäthylanilinchlorhydrat wird nach mehrstündigem Stehen bei Zimmertemperatur abfiltriert. Seine Menge entspricht nahezu der des angewandten Diäthylanilin.

[21])



Die mit Natriumcarbonat gewaschene und mit Natriumsulfat getrocknete ätherische Lösung ergibt beim Abdunsten des Äthers 13,2 g Abdampfrückstand, der in einer heiß bereiteten Lösung von 18 g Pikrinsäure in 54 ccm Alkohol aufgenommen wird. Beim Erkalten scheiden sich 18,9 g Pikrat vom Schmelzpunkt 142—143° ab[22]). Dieses zerlegt man durch Verreiben mit Ammoniakflüssigkeit und nimmt das Benzoxazin in Äther auf. Beim Abdestillieren der sorgfältig mit Wasser gewaschenen und getrockneten ätherischen Lösung bekommt man 7,5 g Öl, das unter einem Druck von 20 mm bei 138—139° übergeht.

0,1318 g Sbst.: 0,3636 g CO_2, 0,0907 g H_2O. — 0,1516 g Sbst.: 11,0 ccm N (22°, 735 mm).

$C_{11}H_{13}ON$ Ber. C 75,38, H 7,48, N 8,00.
Gef. C 75,24, H 7,70, N 8,12.

Versuch 11b. Darstellung des Benzoxazins aus o-Acetaminobenzaldehyd: Man bereitet aus 7,8 g Magnesium, 27 g Äthylbromid und 150 ccm absolutem Äther eine Äthylmagnesiumbromidlösung und läßt dazu eine Aufschlämmung von 9 g fein gepulvertem o-Acetaminobenzaldehyd in etwa 20 ccm absolutem Äther in kleinen Portionen zufließen, erhitzt das Reaktionsgemisch eine Stunde unter Rückfluß auf dem Wasserbad und fügt nach dem Erkalten mit Eisstücken versetzte Chlorammonlösung hinzu. Die von der wässerigen Flüssigkeit abgetrennte und mit Natriumsulfat getrocknete Ätherschicht hinterläßt beim Abdampfen des Äthers einen Rückstand, der nicht unmittelbar zum Kristallisieren zu bringen ist, aber beim Aufnehmen in einer heiß bereiteten alkoholischen Lösung von Pikrinsäure (auf je 1 g Ätherabdampfrückstand 1,25 g Pikrinsäure und 4 ccm Alkohol) das bei Versuch 11a beschriebene Pikrat vom Schmp. 142—143° liefert. Die Ausbeute daran betrug etwa 56% d. Th.

Versuch 12a. 2,3-Dimethylchinolin (XXXII)[23]): Eine Lösung von 5 g Benzoxazin in 50 ccm frisch destilliertem Tetralin wurde nach Zusatz von 5 g Phosphorpentoxyd eine halbe Stunde zum Sieden erhitzt; dann gab ich weitere 5 g Phosphorpentoxyd zu und erhitzte noch eine halbe Stunde. Aus der mit verdünnter Salzsäure versetzten Reaktionsmischung wurde dann durch Wasserdampf das Tetralin abgeblasen. Hierauf alkalisierte ich den Rückstand mit Natronlauge und destillierte abermals mit Wasserdampf, wobei das gebildete 2,3-Dimethyl-chinolin als Öl überging. Es wurde mit Äther gesammelt

[22]) Der Versuch, dieses Pikrat aus verdünntem Alkohol umzukristallisieren, lieferte ein sehr ungünstiges Resultat. Die Substanz scheint sich beim Erwärmen mit verdünntem Alkohol leicht zu zersetzen.

und nach dem Abdampfen des Äthers durch Behandlung mit alkoholischer Pikrinsäure (1:3) in das Pikrat übergeführt, dessen Schmelzpunkt entsprechend der Angabe von W. Pfitzinger[23]) bei 228—229° gefunden wurde. Ausbeute 30% d. Th.

Beim Zerlegen des Pikrates mit Ammoniak ergab sich zunächst ein Öl, das in Äther aufgenommen wurde. Der Ätherabdampfrückstand erstarrte nach einiger Zeit kristallinisch. Die aus Petroläther (Sdp. 40—60°) umgelöste Substanz wies in Übereinstimmung mit W. Pfitzinger[23]) den Schmp. 69° auf.

Versuch 12b. Das Benzoxazin wurde 2—3 Stunden mit einer Mischung von 2 Volumteilen frisch destilliertem Phosphoroxychlorid und 8 Volumteilen über Natrium destilliertem Toluol (auf je 1 g Benzoxazin 10 ccm dieser Mischung) am Rückflußkühler erhitzt. Nach dem Abdestillieren des Toluols und des überschüssigen Phosphoroxychlorids aus dem Wasserbad unter vermindertem Druck löste ich den Rückstand in warmer verdünnter Salzsäure, kochte mit Tierkohle auf, alkalisierte die filtrierte Lösung mit Ammoniak und nahm die dadurch erzeugte ölige Ausscheidung in Äther auf.

Der Abdampfrückstand der mit Natriumsulfat getrockneten ätherischen Lösung wurde wie beim vorstehenden Versuch mit alkoholischer Pikrinsäure behandelt. Das dabei erhaltene Pikrat schmolz bei 228—229°. Ausbeute etwa 35% d. Th.

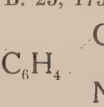
b) 2-Phenyl-3-methyl-chinolin (XXIV).

Versuch 13. (o-Benzoylaminophenyl)-äthyl-carbinol[24]): 10 g (o-Aminophenyl)-äthyl-carbinol wurden in 100 ccm n-Natronlauge suspendiert und mit 10 g Benzoylchlorid, das nach und nach zugegeben wurde, geschüttelt, bis der Geruch nach Benzoylchlorid verschwunden war. Das Benzoylierungsprodukt war fest, konnte also ohne weiteres durch Filtration von der Flüssigkeit getrennt werden. Beim Umkristallisieren der 15,8 g Rohprodukt aus einer Mischung von 8,5 Volumteilen 96%igem Alkohol und 1,5 Volumteilen Wasser erhielt ich 11 g Reinprodukt in Form farbloser Nadeln, die bei 128° schmolzen.

0,1137 g Sbst.: 0,3132 g CO_2, 0,0701 g H_2O. — 0,1158 g Sbst.: 5,9 ccm N (21°, 729 mm).

---

[23]) Vgl. G. Rohde, B. 20, 1912 [1887]; J. Eliasberg und P. Friedländer, B. 25, 1754 [1892] und W. Pfitzinger, J. pr. [2] 56, 315.

[24]) C_6H_4  $NH.COC_6H_5$

$C_{16}H_{17}O_2N$ Ber. C 75,25, H 6,72, N 5,49.
Gef. C 75,13, H 6,90, N 5,67.

Versuch 14. 1-Äthyl-3-phenyl-benz-2,4-oxazin[25]): 6,5 g (o-Benzoylaminophenyl)-äthyl-carbinol wurden mit 50 ccm frisch destilliertem Acetylchlorid 1½ Stunden auf dem Wasserbad am Rückflußkühler erhitzt. Nach dem Abdestillieren des nicht umgesetzten Acethylchlorids gab ich zu dem Rückstand Sodalösung und nahm in Äther auf. Das beim Abdampfen des Äthers verbleibende Öl behandelte ich mit einer Lösung von 6 g Pikrinsäure in 10 ccm Alkohol und erhielt so 6,5 g Pikrat vom Schmp. 132°. Es wurde für die Analyse aus Alkohol umkristallisiert. Gelbe, büschelförmig angeordnete, prismatische Stäbchen.

0,1243 g Sbst.: 0,2586 g CO_2, 0,0456 g H_2O. — 0,1098 g Sbst.: 11,9 ccm N (21°, 730 mm).

$C_{16}H_{15}ON^+C_6H_3O_7N_3$ Ber. C 56,63, H 3,89, N 12,02.
Gef. C 56,74, H 4,11, N 12,09,

Beim Zerlegen des Pikrates mit Ammoniak in der Kälte (vgl. Versuch 11a) wurden 3,3 g Benzoxazin als ölige Flüssigkeit erhalten.

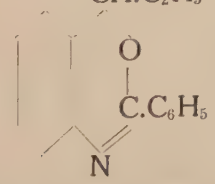
Versuch 15. 1-(o-Benzoylaminophenyl)-△-1,2-propen[26]): 1 g (o-Aminophenyl)-äthylcarbinol wurde mit 20 g 35%iger Schwefelsäure zwei Stunden am Rückflußkühler erhitzt. Nach dem Erkalten alkalisierte ich mit Natronlauge und benzoylierte durch Schütteln mit 0,9 g Benzoylchlorid. Das abgesaugte Rohprodukt wurde aus Alkohol umkristallisiert. Nädelchen vom Schmp. 160—161°.

0,0988 g Sbst.: 0,2927 g CO_2, 0,0574 g H_2O. — 0,0952 g Sbst.: 4,8 ccm N (10,5°, 741 mm).

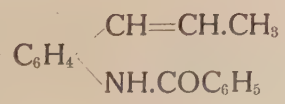
$C_{16}H_{15}ON$ Ber. C 80,97, H 6,38, N 5,91.
Gef. C 80,80, H 6,50, N 5,91.

Versuch 16a. 2-Phenyl-3-methyl-chinolin[27]) wurde sowohl aus dem Carbinol, wie auch aus seinen Umwandlungsprodukten, dem Oxazin und dem Propen dargestellt, und zwar aus dem Carbinol und dem Benzoxazin durch Erhitzen mit Phosphorpentoxyd

[25])



[26])



[27]) Vgl. W. v. Miller und F. Kinkelin, B. 19, 527 [1886] und J. v. Braun und L. Brauns, B. 60, I, 1256 [1927].

unter Anwendung von Tetralin als Verdünnungsmittel. Es wurde im wesentlichen verfahren wie bei Versuch 12a. Da jedoch das 2-Phenyl-3-methyl-chinolin mit Wasserdampf schwer flüchtig ist, wurde nach dem Abblasen des Tetralins und dem Alkalisieren mit Natronlauge ausgeäthert. Die Identifizierung des Chinolins erfolgte durch Überführung in das Pikrat, das in Übereinstimmung mit J. v. Braun und L. Brauns[28]) bei 205° schmolz. Die Ausbeute betrug in beiden Fällen etwa 30% der Theorie.

Versuch 16b. Die Umwandlung des (o-Benzoylamino-phenyl)-△-1,2-propens in das Chinolin wurde durch Erhitzen mit Phosphoroxychlorid unter Anwendung von Toluol als Verdünnungsmittel nach dem bei Versuch 12b beschriebenen Verfahren durchgeführt[29]). Ausbeute 32% der Theorie (gewogen als Pikrat).

c) 2-Methylchinolin (Chinaldin) (XXV).

Versuch 17. (o-Aminophenyl)-methyl-carbinol (XXIX): Zu einer Lösung von 7 g Magnesium, 38 g Methyljodid und 60 ccm absolutem Äther, die in einer Eis-Kochsalz-Kältemischung stand, ließ ich unter Umschütteln eine Lösung von 6 g o-Aminobenzaldehyd in 80 ccm absolutem Äther eintropfen. Nachdem das Reaktionsgemisch 4—5 Stunden in der Kälte gestanden war, wurde die Grignardverbindung durch Zugabe von Eis und Chlorammonlösung zersetzt. Der Abdampfrückstand, der von der wässerigen Flüssigkeit abgetrennten ätherischen Schicht erstarrte beim Reiben teilweise kristallinisch, war aber derartig mit zäher Schmiere durchsetzt, daß ein Abpressen auf Ton zu großen Verlusten führte. Als zweckmäßiger hat sich erwiesen, den Ätherabdampfrückstand unmittelbar in wenig Tetrachlorkohlenstoff aufzunehmen und die Lösung in eine Eis-Kochsalz-Kältemischung zur Kristallisation einzu-

[28]) B. 60 I, 1256 [1927].

[29]) Um mich zu überzeugen, daß sich ganz allgemein (o-Acylaminophenyl)-olefine vom Typus $C_6H_4 \begin{matrix} \diagup CR{=}CHR_1 \\ \diagdown NH.Ac \end{matrix}$ durch Erhitzen mit Phosphoroxychlorid in Chinolinhomologe überführen lassen, habe ich nach diesem Verfahren (auf je 1 g Ausgangssubstanz 4 ccm Phosphoroxychlorid ohne Zusatz von Toluol) auch einige von Weisert aus (o-Acylaminophenyl)-diäthylcarbinolen bzw. aus den entsprechenden Benzoxazinen gewonnene Chinoline dargestellt. Aus 3-(o-Acetylaminophenyl)-△-2,3-penten (Weisert, Diss. S. 43) wurde 2,3-Dimethyl-4-äthyl-chinolin (Weisert, Diss. S. 41), aus der analogen Benzoylverbindung (erhalten durch Benzoylieren von 3-(o-Aminophenyl)-△-2,3 penten nach Schotten-Baumann. Schmp. 49—50°. Kristallisationsmittel Pentan) 2-Phenyl-3-methyl-4-äthylchinolin (Weisert, Diss. S. 41) in Ausbeuten von reichlich 80% d. Th. erhalten. Es gelang mir, das genannte Dimethyl-äthyl-chinolin, das Weisert als Öl beschreibt, fest zu erhalten. Es kristallisiert aus Petroläther (Sdp. 40—60°) in langen nadeligen Formen vom Schmp. 53—54°.

stellen. Ausbeute 3 g (= 44% d. Th.) gut kristallisierte, schmierenfreie, aber noch etwas gefärbte Substanz, die dann weiter durch Umkristallisieren aus einer Mischung von 1 Volumteil Benzol und drei Volumteilen Petroläther (Sdp. 40—60°) in feinen, farblosen Nadeln vom Schmp. 58° erhalten wird.

0,1251 g Sbst.: 0,3205 g CO_2, 0,0918 g H_2O. — 0,1336 g Sbst.: 12,3 ccm N (18°, 731 mm).

$C_8H_{11}ON$ Ber. C 70,02, H 8,09, N 10,22.
Gef. C 69,87, H 8,21, N 10,39.

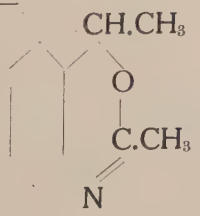
Versuch 18. (o-Benzoylaminophenyl)-methyl-carbinol: 2 g (o-Aminophenyl)-methyl-carbinol wurden in 20 ccm n-Natronlauge suspendiert und durch Schütteln mit 2,2 g Benzoylchlorid benzoyliert. Nachdem der Geruch nach Benzoylchlorid verschwunden war ,wurde mit Äther ausgeschüttelt. Der Abdampfrückstand der mit Natriumsulfat getrockneten ätherischen Schicht erstarrte kristallinisch (2,6 g). Beim Umkristallisieren aus einer Mischung von 1 Volumteil Benzol und 1 Volumteil Petroläther (Sdp. 75—95°) wurden 1,6 g Reinprodukt in Form rautenförmiger Tafeln vom Schmp. 100—101° erhalten. Nach der Analyse liegt eine Monobenzoylderivat vor. Da die Verbindung im Gegensatz zum Ausgangsmaterial in Salzsäure unlöslich ist, muß die Benzoylierung am Stickstoff erfolgt sein. 0.1153 g Sbst.: 0.3151 g CO_2, 0.0660 g H_2O. - 0.1359 g Sbst.: 7,2 ccm N (19° 730 mm).

$C_{15}H_{15}O_2N$ Ber. C 74.65, H 6.27, N 5.81.
Gef. C 74.53, H 6.41, N 5.95.

Versuch 19a. 1,3-Dimethyl-benz-2,4-oxazin[30]: In eine mit Eiswasser gekühlte, ätherische, vor Luftfeuchtigkeit geschützte, Lösung von 1 Teil (o-Aminophenyl)-methyl-carbinol ließ ich unter Umschütteln 1 Teil frisch destilliertes Acethlychlorid, ebenfalls mit absolutem Äther verdünnt, eintropfen und saugte nach zweistündigem Stehen bei Zimmertemperatur das ausgeschiedene Chlorhydrat ab. Der Äther wurde mit Soda gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und abdestilliert. Der Rückstand ergab mit alkoholischer Pikrinsäure (auf 1 Teil Ausgangsmaterial 0,85 Teile Pikrinsäure und 3 ccm Alkohol) behandelt ein Pikrat vom Schmp. 156—157° in einer Ausbeute von 75% der Theorie. Für die Analyse wurde dieses aus Alkohol umkristallisiert.

0,1213 g Sbst.: 0,2197 CO_2, 0,0412 g H_2O. - 0,1005 g Sbst.: 12,9 ccm N (19°, 726 mm).

[30])



$C_{10}H_{11}ON^{+}C_6H_3O_7N_3$ Ber. C 49,21, H 3,62, N 14,36.
Gef. C 49,40, H 3,80, N 14,33.

Beim Zerlegen des Pikrates mit Ammoniakflüssigkeit wird das flüssige Benzoxazin in solcher Reinheit erhalten, daß es ohne Reinigung durch Vakuumdestillation auf Chinaldin verarbeitet werden kann.

Versuch 19b. Vorteilhafter ist die Darstellung des 1,3-Dimethyl-benz-2,4-oxazins nach folgendem Verfahren: Zu einer aus 10 g Magnesium, 4,3 g Methyljodid und 200 ccm absolutem Äther bereiteten Methylmagnesiumjodidlösung gibt man mittels eines Tropftrichters in kleinen Anteilen unter Eiskühlung 11 g fein gepulverten o-Acetaminobenzaldehyd, in 400 ccm absolutem Äther aufgeschlämmt, und erhitzt das Reaktionsgemisch 1½ Stunden auf dem Wasserbad am Rückflußkühler zu gelindem Sieden. Die Aufarbeitung erfolgt in üblicher Weise und ergibt ein öliges Rohprodukt, das man ohne weiteres in heißer alkoholischer Pikrinsäurelösung aufnimmt (auf je 1 g Rohprodukt 1,3 Pikrinsäure in 4 ccm Alkohol). Beim Erkalten kristallisieren 18,5 g Pikrat des 1,3-Dimethyl-benz-2,4-oxazins aus.

Versuch 20. 2-Methylchinolin wurde aus dem vorstehend beschriebenen Benzoxazin analog Versuch 12b unter Verwendung von 3 Teilen Phosphoroxychlorid auf 1 Teil Benzoxazin hergestellt und als Pikrat vom Schmelzpunkt 191° (Mischprobe) identifiziert. Ausbeute 6 g Chinaldinpikrat aus 7,5 Benzoxazin (= 34,5% der Theorie). Mit annähernd dem gleichen Erfolg kann man auch statt des Benzoxazins das Rohprodukt der Grignardierung des o-Acetaminobenzaldehyds für die Chinaldindarstellung benützen.

III. In 2-Stellung nicht substituierte Chinoline.

a) 3-Methyl-4-äthyl-chinolin (XXXVI).

Versuch 21. 1,1-Diäthyl-benz-2,4-oxazin (XXXIV) 17,9 g (o-Aminophenyl)-diäthylcarbinol[31]) wurden mit 180 ccm 90%iger Ameisensäure ½ Stunde am Rückflußkühler zum Sieden erhitzt. Dann verdünnte ich mit etwa 1 Liter Wasser, machte durch Eintragen von calcinierter Soda alkalisch, ätherte aus und nahm den Ätherabdampfrückstand in alkoholischer Pikrinsäure (23 g Pikrinsäure und 70 ccm Alkohol) auf. Es ergaben sich 31,5 g (= 75% d. Th.)

[31]) Weisert, Diss. S. 27.

Benzoxazinpikrat[32]), das mit Äther gewaschen und aus einer Mischung von gleichen Volumteilen Methylalkohol und Wasser umgelöst wurde. Es stellt feine gelbe Nadeln vom Schmelzpunkt 133 bis 134° dar.

0,1223 g Sbst.: 0,2308 g CO_2, 0,0468 g H_2O. — 0,1325 g Sbst.: 16,1 ccm N (22°, 735 mm).

$C_{12}H_{15}ON^{+}C_6H_3O_7N_3$ Ber. C 51,66, H 4,34, N 13,40.
Gef. C 51,47, H 4,28, N 13,60.

Beim Zerlegen des Salzes mit Ammoniak unter Vermeidung von Erwärmen (eine Suspension des Pikrates in Äther wird mit verdünnter Ammoniakflüssigkeit durchgeschüttelt, bis Lösung eingetreten ist) erhielt ich das Benzoxazin als farbloses mit Wasserdämpfen leicht flüssiges Öl, das bei der Vakuumdestillation unter einem Druck von 11 mm bei 122° überging[33]).

0,1313 g Sbst.: 0,3669 g CO_2, 0,0930 g H_2O.— 0,1002 g Sbst.: 6,8 ccm N (22°, 735 mm).

$C_{12}H_{15}ON$ Ber. C 76,14, H 7,99, N 7,41.
Gef. C 76,21, H 7,93, N 7,59.

Versuch 22. (o-Formylaminophenyl)-diäthyl-carbinol (XXXV): Beim Zerlegen des vorstehend beschriebenen Pikrates durch Erwärmen mit Ammoniakflüssigkeit auf dem Wasserbad findet mehr oder weniger Aufspaltung des Benzoxazins zu (Formylaminophenyl)-diäthyl-carbinol statt: das durch Ausäthern isolierte Einwirkungsprodukt des Ammoniaks auf das Pikrat erstarrt allmählich teilweise kristallinisch. Das freie Benzoxazin wird durch wässeriges Ammoniak kaum angegriffen, offenbar deshalb, weil die Löslichkeit in der ammoniakalischen Flüssigkeit, bzw. die Berührungsfläche mit dieser zu gering ist. Wohl aber erfolgt auch hier Aufspaltung, wenn man eine alkoholische Lösung des Benz-

---

[32]) Aus der Mutterlauge konnte nach dem Übersättigen mit Natronlauge 3-(o-Aminophenyl)-△-2,3-penten (Weisert, Diss. S. 43) durch Wasserdampfdestillation isoliert werden. Zur Erkennung diente sowohl der Siedepunkt, als auch der Schmelzpunkt des schwer löslichen Sulfates (Mischprobe mit Präparat von Weisert).

[33]) Von den von Weisert und mir dargestellten Benzoxazinen sind die Mehrzahl von der J.G.-Farbenindustrie A.-G. Frankfurt a. M.-Höchst pharmakologisch untersucht worden. 3-Methyl-1,1-diäthyl- und 3-methyl-1,1-diisopropyl-benz-2,4-oxazin zeigten weder auf Blutdruck noch Herztätigkeit, noch Uterus und Darm irgend eine Wirkung. Auch narkotischer Effekt war in Dosen bis 0,2 g pro kg Tier nicht zu erkennen.

1,1-Diäthyl-3-phenyl-, 1,3-Trimetyl-, 3-Methyl-1-äthyl-1-phenyl- und das oben beschriebene 1,1,-Diäthyl-benz-2,4-oxazin wurden am Ascariden-infizierten Hund auf eine eventuelle wurmwidrige Wirkung untersucht. Von diesen Präparaten zeigte nur die zuletzt genannte Verbindung vermicide Eigenschaften. Doch waren diese weitaus geringer als bei den üblichen Ascaridenmitteln.

oxazins mit dem gleichen Volumteil konzentrierten Ammoniaks versetzt und eine Stunde auf dem Wasserbad am Rückflußkühler erhitzt.

(o-Formylaminophenyl)-diäthyl-carbinol kristallisiert aus Benzol in farblosen Nadeln. In Petroläther ist es sehr schwer löslich. Infolgedessen kann man das ölige Rohprodukt durch Verreiben mit Petroläther rasch zum Kristallisieren bringen. Die Substanz schmilzt bei 96—97° und liefert beim Erhitzen mit alkoholischer Pikrinsäure wieder das Pikrat des 1,1-Diäthyl-benz-2,4-oxazins zurück.

0,1237 g Sbst.: 0,3151 g CO_2, 0,0941 g H_2O. — 0,1142 g Sbst.: 7,1 ccm N (20°, 729 mm).

$C_{12}H_{17}O_2N$ Ber. C 69,51, H 8,27, N 6,76.
Gef. C 69,47, H 8,51, N 6,95.

Versuch 23. 3-Methyl-4-äthyl-chinolin wurde dargestellt, sowohl durch ½stündiges Erhitzen von gleichen Teilen Benzoxazin und Phosphorpentoxyd auf 130°, als auch durch zweistündiges Kochen einer Lösung von 1 Teil (Formylaminophenyl)-diäthylcarbinol in der siebenfachen Menge Phosphoroxychlorid. Die Aufarbeitung wurde vorgenommen im ersten Fall nach Weisert Diss. S. 40, beim Arbeiten mit Phosphoroxychlorid wie bei Versuch 5; da das 3-Methyl-4-äthyl-chinolin nicht kristallisiert, wurde es in Äther aufgenommen. Die Isolierung des Chinolins erfolgte durch Wasserdampfdestillation; die Identifizierung durch Überführen in das Pikrat, das nach dem Umkristallisieren aus Alkohol bei 196° schmolz (E. Wohnlich[34]) 196—197°).

b) 4-Methylchinolin (Lepidin) (XXXVII).

Versuch 24. (o-Aminophenyl)-dimethyl-carbinol[35]) (XXXVIII) habe ich dargestellt durch Grignardieren von Anthranilsäuremethylester (33 g) mit Methylmagnesiumjodid (21 g Magnesium und 110 g Jodmethyl). Das ölige Reaktionsprodukt ging bei der ersten Vakuumdestillation bei einem Druck von 15—16 mm zwischen 110 bis 120° über (29 g). Bei Wiederholung der Destillation aber wies die Hauptmenge den Siedepunkt 100—102° bei 15 mm Druck auf. Daraus glaubte ich schließen zu können, daß beim Destillieren eine Zersetzung des Carbinols stattfindet. Ein Vergleich des rohen Reaktionsproduktes mit den Destillaten hat diese Vermutung bestätigt, denn ersteres lieferte bei Behandlung mit Essigsäureanhydrid bei

[34]) Arch. pharm. 251, 546 [1913].
[35]) Darstellung durch Grignardierung von o-Amino-acetophenon mit Methylmagnesiumjodid bereits beschrieben von K. Herbst: „Ein Beitrag zum Reaktionsverlauf der Indol-Synthese von E. Fischer". Diss. Tübingen 1927, S. 12.

Zimmertemperatur das von Weisert[36]) schon beschriebene (o-Acetylaminophenyl)-dimethyl-carbinol, das als solches an seinem Schmelzpunkt erkannt und durch Mischprobe mit einem Weisert'schen Präparat identifiziert wurde. Beim Benzoylieren nach Schotten-Baumann ergab es eine in Salzsäure unlösliche Substanz vom Schmp. 155°, die mit dem von Herbst[37]) bereits beschriebenen (o-Benzoylaminophenyl)-dimethyl-carbinol identisch war (Mischprobe mit einem Präparat von Herbst). Dagegen lieferte das zweimal destillierte Präparat beim Benzoylieren unter den gleichen Bedingungen eine Benzoylverbindung, die bei 83,5° schmolz und mit einem von Herrn Professor Dr. Neber zur Verfügung gestellten Herbst'schen Präparat von o-Benzoylamino-α-methyl-styrol[38]) keine Schmelzpunktsdepression gab.

Versuch 25. 1,1-Dimethyl-benz-2,4-oxazin[39]): Darstellung entsprechend Versuch 21 durch Kochen von 20 g rohem (o-Aminophenyl)-dimethyl-carbinol mit 200 ccm 90%iger Ameisensäure. Ausbeute 11 g = 51% d. Th. Sdp. 116—118° bei 15—16 mm. Mit Wasserdämpfen leicht flüchtig.

0,1452 g Sbst.: 0,3962 g CO_2, 0,0885 g H_2O. — 0,1204 g Sbst.: 9,4 ccm N (22°, 731 mm).

$C_{10}H_{11}ON$ Ber. C 74,49, H 6,88, N 8,70.
Gef. C 74,42, H 6,82, N 8,69.

Pikrat: Feine gelbe Nadeln vom Schmp. 142—143°. Zum Umkristallisieren diente eine Mischung gleicher Volumteile Methylalkohol und Wasser.

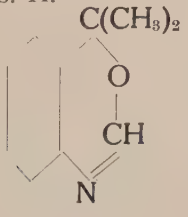
0,1134 g Sbst.: 0,2055 g CO_2, 0,0385 g H_2O. — 0,1057 g Sbst.: 13,7 ccm N (21°, 733mm).

$C_{10}H_{11}ON^+C_6H_3O_7N_3$ Ber. C 49,23, H 3,62, N 14,37.
Gef. C 49,42, H 3,80, N 14,51.

Versuch 26. 4-Methyl-chinolin (Lepidin): Aus 8 g 1,1-Dimethyl-benz-2,4-oxazin durch ½stündiges Erhitzen mit 16 g Phosphorpentoxyd auf 130°. Isolierung aus der in verdünnter

---

[36]) Diss. S. 26.
[37]) Diss. S. 13.
[38]) Diss. S. 14.
[39])



Salzsäure aufgenommenen Schmelze nach dem Alkalisieren durch Wasserdampfdestillation. Sdp. 260—262° bei 730 mm. Ausbeute 6,1 g.

Das Pikrat wurde erhalten durch Vereinigung der Komponenten in alkoholischer Lösung und aus Alkohol umkristallisiert. Es schmolz bei 212°. Die Mischprobe mit einem Präparat von Lepidinpikrat anderer Herkunft ergab keine Depression des Schmelzpunktes.

IV. Vergebliche Versuche zur Darstellung von Chinolinen ausgehend von (o-Aminophenyl)-benzyl-carbinolen.

Versuch 27. a) (o-Aminophenyl)-benzyl-carbinol (XXVI) wurde durch Grignardierung von o-Aminobenzaldehyd (12,1 g) mit Benzylmagnesiumchlorid (9,6 g Magnesium, 4,1 frisch destilliertes Benzylchlorid) dargestellt. Das Carbinol ist in Äther schwer löslich, beim Zerlegen der Grignardverbindung mit Chlorammonlösung scheidet es sich daher zum Teil aus. Um eine reinliche Abtrennung der wässerigen Schicht zu erzielen, ist es erforderlich, so viel Benzol zuzusetzen, bis sich alles Carbinol in der Äther-Benzol-Schicht aufgelöst hat. Beim Konzentrieren dieser kristallisiert das Carbinol wieder aus. Es wird abgesaugt und durch Umkristallisieren aus Benzol, Alkohol oder Petroläther (Sdp. 75—95°) gereinigt. Ausbeute 70% der Theorie. Lose, kugelige Aggregate, die aus kleinen, flachen Täfelchen bestehen; Schmp. 128°.

0,1140 g Sbst.: 0,3298 g CO_2, 0,0720 g H_2O. — 0,1048 g Sbst.: 6,1 ccm N (17°, 743 mm).

$C_{14}H_{15}ON$ Ber. C 78,83, H 7,09, N 6,57.
Gef. C 78,90, H 7,07, N 6,70.

Versuch 28. (o-Acetylaminophenyl)-benzyl-carbinol: 6 g (o-Aminophenyl)-benzylcarbinol werden mit 24 ccm frisch destilliertem Essigsäureanhydrid bei Zimmertemperatur übergossen. Beim Umschütteln tritt alsbald Lösung ein und nach einigem Stehen setzt die Kristallisation des Acetylproduktes ein. Zum Umkristallisieren eignen sich Aceton und Benzol (wenig). Die Kristalle aus dem letzteren Lösungsmittel verwittern; sie enthalten Kristallbenzol. Schmp. 124—125°.

0,1389 g Sbst.: (aus Aceton): 0,3824 g CO_2, 0,0861 g H_2O. — 0,1252 g Sbst.: 6,0 ccm N (12°, 741 mm).

$C_{16}H_{17}O_2N$ Ber. C 75,25, H 6,72, N 5,49.
Gef. C 75,09, H 6,94, N 5,60.

Versuch 29. 1-Benzyl-3-methyl-benz-2,4-oxazin (XXVII) kann analog Versuch 14 durch Erhitzen des acetylierten Carbinols mit Acetylchlorid dargestellt werden; oder mit ebenso

gutem Erfolg aus dem nicht acetylierten Carbinol durch Behandlung mit Acetylchlorid (je 1 Mol) in Chloroformlösung entsprechend Versuch 19a. Die Ausbeute beträgt in beiden Fällen etwa 75% d. Th., gewogen als Pikrat. Dieses wurde für die Analyse aus Alkohol umkristallisiert; es schmilzt bei 161,5°.

0,1708 g Sbst.: 0,3560 g CO_2, 0,0644 g H_2O. — 0,1360 g Sbst.: 14,4 ccm N (14°, 738 mm).

$C_{16}H_{15}ON^+C_6H_3O_7N_3$ Ber. C 56,63, H 3,98, N 12,02.
Gef. C 56,84, H 4,22, N 12,23.

Das Benzoxazin selbst, das man aus dem Pikrat durch Zerlegen mit Ammoniak erhält, verträgt eine Destillation auch im Vakuum nicht. Unter teilweiser Zersetzung lagert es sich um: das glasig erstarrte Destillat ergab beim Umlösen aus einem Gemisch von gleichen Volumteilen Alkohol und Wasser eine Kristallisation, die bei 140° schmolz und sich durch Mischprobe als o-Acetylamino-stilben erwies.

Versuch 30. Der Versuch, (o-Acetylaminophenyl)-benzyl-carbinol mittels konzentrierter Schwefelsäure in das Benzoxazin zu verwandeln, hatte ein unbefriedigendes Ergebnis: 1 g acetyliertes Carbinol wurde mit 10 ccm konzentrierter Schwefelsäure solange verrührt, bis völlige Lösung eingetreten war. Nach zweistündigem Stehen wurde diese in 20 ccm Wasser eingegossen. Die dabei entstehende, amorphe Fällung wurde abfiltriert [40].) Das Filtrat machte ich ammoniakalisch und schüttelte mit Äther aus. Der Ätherabdampfrückstand ergab mit alkoholischer Pikrinsäure behandelt das Pikrat des gesuchten Benzoxazins, aber nur in einer Menge von 0,11 g.

Bezüglich der Versuche, aus diesem Benzoxazin oder aus (o-Acethylaminophenyl)-benzyl-carbinol oder aus o-Acethylaminostilben [41]) mit Hilfe von Phosphoroxychlorid oder Phosphorpentoxyd bei Gegenwart oder Abwesenheit von Verdünnungsmitteln zum 2-Methyl-3-phenyl-chinolin zu gelangen, verweise ich auf das o. S. 19 bereits Gesagte. In allen Fällen trat mehr oder weniger weitgehende Verschmierung ein. Jedoch konnte nachgewiesen werden, daß das (Acetylaminophenyl)-benzyl-carbinol unter der anhydrisierenden Einwirkung der Phosphorsäureverbindung in das Benzoxazin übergegangen war. Was bei den Versuchen mit Benzoxazin und dem Stilbenderivat an definierbarer Substanz isoliert werden konnte, erwies sich stets als unverändertes Ausgangsmaterial.

---

[40]) Sie erwies sich als das Sulfat einer nicht weiter untersuchten Base, die nach dem Umlösen aus Benzol-Äther (1:1) den Schmp. 125° aufwies.

[41]) F. Sachs und S. Hilpert, B. 39, 904 [1906]. Das erforderliche 2-Aminostilben (XXIX) habe ich nicht nach F. Sachs und S. Hilpert durch Reduktion des 2-Nitrostilbens, sondern durch einstündiges Kochen von (o-Aminophenyl) -benzyl-carbinol (10 g) mit 35%iger Schwefelsäure (100 ccm) dargestellt. Zur Reinigung des so erhaltenen Rohproduktes eignet sich Toluol besser als Alkohol (aus Toluol ausfrieren lassen).

Versuch 31. b) (o-Aminophenyl)-dibenzyl-carbinol (XXX): Man grignardiert in der üblichen Weise Anthranilsäuremethylester (30,2 g) mit Benzylmagnesiumchloridlösung (aus 19,2 g Magnesium und 88,6 g Benzylchlorid). Als Rohprodukt ergibt sich ein kristallinisch erstarrendes Öl. Zum Umkristallisieren verwendet man Petroläther (Sdp. 75—95°). Ausbeute: 65—70% d. Th. Prismatische Kristalle vom Schmp. 83—84°.

Durch große Schwerlöslichkeit in verdünnter Salzsäure ist das Chlorhydrat ausgezeichnet, dessen Zersetzungspunkt bei 200° liegt.

0,1127 g Sbst.: 0,3432 g CO_2, 0,0719 g H_2O. — 0,1152 g Sbst.: 4,7 ccm N (10°, 740 mm).

$C_{21}H_{21}ON$ Ber. C 83,12, H 6,98, N 4,62.
Gef. C 83,05, H 7,14, N 4,79.

Versuch 32. (o-Acetylaminophenyl)-dibenzyl-carbinol wurde dargestellt durch Behandlung der vorstehend beschriebenen Substanz (10 g) mit der fünffachen Menge frisch destilliertem Essigsäureanhydrid bei gewöhnlicher Temperatur (vgl. Versuch 28). Zum Umkristallisieren kann Methylalkohol, Äthylalkohol oder Benzol (Nadeln) benutzt werden. Ausbeute 10,5 g. Schmp. 161 bis 162°.

0,1045 g Sbst.: 0,3058 g CO_2, 0,0652 g H_2O. — 0,1098 g Sbst.: 3,8 ccm N (11°, 740 mm).

$C_{23}H_{23}O_2N$ Ber. C 79,96, H 6,72, N 4,06.
Gef. C 79,81, H 6,98, N 4,05.

Versuch 33. 1-Dibenzyl-3-methyl-benz-2,4-oxazin (XXXI): Die Darstellung erfolgt analog wie bei Versuch 14 durch Erhitzen von (o-Acetylaminophenyl)-dibenzyl-carbinol mit Acetylchlorid. Die Reinigung über das Pikrat erübrigt sich hier, da das Benzoxazin ein fester Körper ist. Das in Äther aufgenommene Rohprodukt erstarrt nach dem Abdampfen des Äthers von selbst kristallinisch. Es läßt sich aus wenig Petroläther (Sdp. 75—95°) umkristallisieren. Große, dicke, rechteckige Tafeln mit abgestumpften Ecken, die bei 68° schmelzen. Mit gleich gutem Erfolg kann man das Benzoxazin auch durch zweistündiges Erwärmen des o-Acetylaminophenyl)-dibenzyl-carbinols mit der 10—15fachen Menge 35%iger Salzsäure auf dem Wasserbad gewinnen. Nach Verlauf der angegebenen Reaktionszeit alkalisiert man mit Ammoniak, ohne darauf Rücksicht zu nehmen, daß nicht alle Substanz in Lösung gegangen ist, und stellt kalt, wobei das Benzoxazin ohne weiteres erstarrt. Die Ausbeute beträgt in beiden Fällen gut 70% d. Th.

0,1160 g Sbst.: 0,3584 g CO_2, 0,0666 g H_2O. — 0,1129 g Sbst.: 4,2 ccm N (18°, 732 mm).

$C_{28}H_{21}ON$ Ber. C 84,36, H 6,47, N 4,28.
Gef. C 84,26, H 6,42, N 4,20.

Bezüglich der Versuche zur Darstellung von 2-Methyl-3-phenyl-4-benzyl-chinolin aus diesem Benzoxazin mittels Phosphorpentoxyd oder Phosphoroxychlorid ist auch nicht zu konstatieren, daß bei der Aufarbeitung des ziemlich verschmierten Materials nichts anderes als unverändertes Benzoxazin in Form des Pikrates isoliert werden konnte.

V. 2-Chlormethyl-3-methyl-4-äthyl-chinolin (XLI)

Versuch 34. (o-Chloracetylaminophenyl-diäthyl-carbinol (XXXIX): Zu einer Lösung von 98 g (o-Aminophenyl)-diäthylcarbinol [42]) in 330 ccm absolutem Äther [43]) läßt man unter Kühlung mit Eiswasser und Umschütteln 33 g Chloracetylchlorid (molekulares Verhältnis von Carbinol:Säurechlorid = 2:1) mit 130 ccm absolutem Äther verdünnt in lebhaftem Tempo tropfen, wobei für Fernhaltung von Luftfeuchtigkeit Sorge zu tragen ist. Es scheidet sich sofort ein farbloser kristallinischer Niederschlag ab, den man, nachdem alles Chloracetylchlorid zugegeben ist, sofort abfiltriert und mit absolutem Äther auswäscht. Er besteht der Hauptsache nach aus dem Chlorhydrat des (o-Aminophenyl)-diäthyl-carbinols, enthält aber auch schon etwas (o-Chloracetylaminophenyl)-diäthyl-carbinol, das durch heißes Benzol extrahiert werden kann und aus dem konzentrierten Benzolauszug auskristallisiert (8 g).

Die Hauptmenge des (Chloracetylaminophenyl)-diäthyl-carbinols aber verbleibt zunächst in dem ätherischen Filtrat und kristallisiert aus diesem beim Stehen über Nacht aus (35 g). Zum Umkristallisieren benützt man Benzol. Schmp. 107—108°. Gesamtausbeute 62% der Theorie.

0,1128 g Sbst.: 0,2519 g CO_2, 0,0726 g H_2O. — 0,1054 g Sbst.: 5,3 ccm N (18°, 725 mm). — 0,2158 g Sbst.: 0,1199 g AgCL.

$C_{13}H_{18}O_2NCl$ Ber. C 61,02, H 7,10, N 5,48, Cl 13,87.
Gef. C 60,90, H 7,20, N 5,63, Cl 13,74.

Versuch 35a. 1,1-Diäthyl-3-chlormethyl-benz-2,4-oxazin (XL) kann erhalten werden durch ¼stündiges Erhitzen von (o-Chloracetylaminophenyl)-diäthyl-carbinol mit der äquivalenten Menge Pikrinsäure in alkoholischer Lösung (3 ccm Al-

[42]) Weisert, Diss. S. 27.
[43]) Statt dessen kann auch über Natrium destilliertes Benzol verwendet werden.

kohol auf 1 g Pikrinsäure). Beim Erkalten kristallisiert das Benzoxazinpikrat aus. Es kann aus Alkohol umkristallisiert werden. Prismatische Kristalle vom Schmp. 113—114°.

0,1138 g Sbst.: 0,2048 g CO_2, 0,0432 g H_2O. — 0,1116 g Sbst.: 12,2 ccm N (19° 727 mm). — 0,3532 g Sbst.: 0,1111 g AgCl.

$C_{13}H_{16}ONCl^+ C_6H_3O_7N_3$ Ber. C 48,86, H 4,10, N 12,01, Cl 7,60
Gef. C 49,08, H 4,25, N 12,22, Cl 7,78

Beim Zerlegen des Salzes durch Erwärmen mit Ammoniakflüssigkeit erhält man das freie Benzoxazin als Öl, das unter einem Druck von 15 mm bei 166—167° übergeht.

Man kann das Benzoxazin auch darstellen durch etwa einstündiges Erwärmen des (o-Chloracetylaminophenyl)-diäthylcarbinols mit 20%iger Salzsäure im siedenden Wasserbad. Soweit das Carbinol dabei nicht in Lösung geht, verwandelt es sich in ein schweres, sich absetzendes Öl. Nach Ablauf der angegebenen Zeit wird abgekühlt, mit Ammoniak alkalisiert, ausgeäthert und der Ätherabdampfrückstand im Vakuum destilliert.

0,1234 g Sbst.: 0,2966 g CO_2, 0,0770 g H_2O. — 0,1156 g Sbst.: 6,1 ccm N (20°, 730 mm). — 0,3115 g Sbst.: 0,1904 g AgCl.

$C_{13}H_{16}ONCl$ Ber. C 65,66, H 6,78, N 5,90, C 14,92.
Gef. C 65,55, H 6,98, N 5,90, Cl 15,12.

Soll das Benzoxazin auf 2-Chlormethyl-3-methyl-4-äthyl-chinolin weiter verarbeitet werden, so empfiehlt es sich, entsprechend den Angaben bei Versuch 11a (o-Aminophenyl)-diäthyl-carbinol mit einer Mischung von Chloracetylchlorid und Diäthylanilin in ätherischer Lösung zu vereinigen unter Anwendung des molekularen Verhältnisses 1:2:2. Ausbeute: etwa 80% der Theorie Benzoxazin, das durch kleine Mengen Diäthylanilin verunreinigt ist. Da dieses schwer abzutrennen ist, eignet sich das Verfahren weniger zur Darstellung von reinem Benzoxazin. Bei der Umwandlung in 2-Chlormethyl-3-methyl-4-äthyl-chinolin dagegen stört der Diäthylanilingehalt nicht, weil das Chinolin (s. Versuch 36) bei der Aufarbeitung als schwer lösliches salzsaures Salz abgeschieden und so von dem in Salzsäure leicht löslichen Diäthylanilin getrennt wird.

Versuch 36. 2-Chlormethyl-3-methyl-4-äthyl-chinolin: In einem geräumigen Rundkolben mit eingeschliffenem Tropftrichter und seitlich ebenfalls durch Schliff angeschlossenem Rückflußkühler erhitzt man fünf Teile Phosphoroxychlorid zu gelindem Sieden und läßt dazu eine Lösung von 1 Teil 1,1-Diäthyl-3-chlormethyl-benz-2,4-oxazin in 3 Teilen trockenem Toluol zutropfen, wobei die Heizung so reguliert wird, daß die Mischung eben im Sieden bleibt. Nach beendetem Eintragen der Toluollösung wird noch etwa 1½ Stunden erhitzt. Geht man bei der Darstellung des Chinolins vom (o-Chloracetylaminophenyl)-diäthyl-carbinol aus, das in kaltem

Toluol schwer löslich ist, so bringt man das Carbinol und das Toluol in den Kolben und läßt zu dem siedenden Gemisch das Phosphoroxychlorid zutropfen. Nach Ablauf der angegebenen Erhitzungsdauer wird das Lösungsmittel und das überschüssige Phosphoroxychlorid aus dem siedenden Wasserbad unter Zuhilfenahme des Vakuums abdestilliert. Den Rückstand nimmt man in heißer verdünnter Salzsäure auf, kocht mit Tierkohle und filtriert. Aus dem erkaltenden Filtrat scheidet sich das schwer lösliche Chlorhydrat des Chinolins in Nadeln ab. Eine weitere Kristallisation kann durch Konzentrieren der Mutterlauge erhalten werden. Zur Gewinnung des freien Chinolins wird das Chlorhydrat in heißer, verdünnter Salzsäure wieder gelöst; man kocht nochmals mit Tierkohle, filtriert, versetzt die Lösung noch ehe Kristallisation eintritt mit Ammoniak und kühlt mit Eiwasser ab. Das zunächst ölig sich abscheidende Chinolin erstarrt dabei kristallinisch (Ausbeute 65—75% der Theorie). Die abgesaugte und getrocknete Substanz wird durch Umkristallisieren aus Petroläther (Sdp. 40—60°) in farblosen Nadeln vom Schmp. 74,5—75° erhalten.

0,1228 g Sbst.: 0,3204 g CO_2, 0,0719 g H_2O. — 0,1398 g Sbst.: 7,8 ccm N (11°, 741 mm). — 0,2035 g Sbst.: 0,1342 g AgCl.

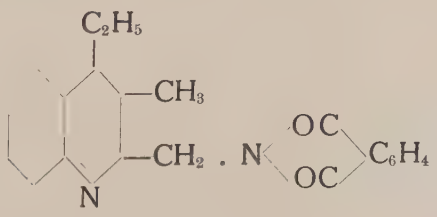
$C_{13}H_{14}NCl$ Ber. C 71,04, H 6,43, N 6,38, Cl 16,15.
Gef. C 71,16, H 6,55, N 6,54, Cl 16,31.

Das Pikrat gewinnt man durch Vereinigung der Komponenten in konzentrierter alkoholischer Lösung. Es kann aus Alkohol umkristallisiert werden und stellt feine gelbe Nadeln vom Schmp. 173—174° dar.

VI. 2-Aminomethyl-3-methyl-4-äthyl-chinolin (XLII)

Versuch 37. 2-Phtalimidomethyl-3-methyl-4-äthyl-chinolin[44]): Eine innige Mischung von 15 g 2-Chlormethyl-3-methyl-4-äthyl-chinolin mit 14 g Phtalimidkalium wird locker in einen Rundkolben von etwa 100 ccm Inhalt eingeschüttet und im Ölbad innerhalb einer Stunde auf 180° gebracht (Thermometer im Bad). Auf dieser Temperatur wird das Bad etwa zwei weitere Stunden

[44])



gehalten. Nach dem Erkalten kocht man die zusammengebackene Masse mit 150 ccm Wasser aus, um das bei der Reaktion entstandene Kaliumchlorid und nicht umgesetztes Phtalimidkalium in Lösung zu bringen, saugt ab und wäscht mit Wasser nach. Das Produkt wird dann aus 96%igem Alkohol umgelöst. Es ist darin auch in der Wärme verhältnismäßig schwer löslich; man benötigt zum Lösen von 1 Teil Substanz etwa 50 ccm siedenden Alkohol. Farblose Nadeln, die bei 195—196° schmelzen. Ausbeute: fast quantitativ.

0,1358 g Sbst.: 0,3794 g CO_2, 0,0679 g H_2O. — 0,1167 g Sbst.: 9,0 ccm N (22°, 732 mm).

$C_{21}H_{18}O_2N_2$ Ber. C 76,32, H 5,49, N 8,49.
Gef. C 76,20, H 5,60, N 8,60.

Versuch 38. 2-Aminomethyl-3-methyl-4-äthyl-chinolin: 10 Teile der Phtalimido-Verbindung werden mit 100 ccm 15%iger Kalilauge eine Stunde unter Rückfluß gekocht. Dabei verwandelt sich die feste Substanz in ein Öl: die Phtalimidoverbindung wird zur Phtalaminsäure aufgespalten, deren Kaliumsalz in der 15%igen Kalilauge schwer löslich ist. Nach dem Erkalten ist es leicht durch Reiben mit einem Glasstab zum Erstarren zu bringen.

Das Salz läßt sich aus 96%igem Alkohol umkristallisieren. In Wasser ist es leicht löslich. Versetzt man die wässerige Lösung mit Essigsäure, so scheidet sich die Phtalaminsäure in sehr fein verteiltem Zustand ab. Nach einigem Stehen wird sie kristallinisch und läßt sich dann absaugen. Sie darf aber nicht mit der Flüssigkeit erhitzt werden, weil sich dabei unter Wasserabspaltung die Phtalamido-Verbindung zurückbildet. Auch beim Schmelzen tritt die Wasserabspaltung ein: die Substanz schmilzt zunächst bei 92—93° zusammen, erstarrt aber dann bei weiterem Erhitzen wieder, um sich endgültig erst bei 196°, dem Schmelzpunkt der Phtalimido-Verbindung, zu verflüssigen.

Zur Spaltung der Phtalaminsäure in ihre Komponenten wird das abgesaugte Kaliumsalz in rohem Zustand mit 100 ccm 20—25%iger Salzsäure eine Stunde lang am Rückflußkühler gekocht. Sodann verdünnt man mit Wasser, macht ammoniakalisch und äthert aus.

2-Aminomethyl-3-methyl-4-äthyl-chinolin, das sich nun in der ätherischen Lösung befindet, ist sehr autoxydabel. Der Ätherabdampfrückstand ist daher sehr stark rotviolett, blau, grün gefärbt, erstarrt aber trotzdem kristallinisch. Beim Umkristallisieren aus Petroläther (Sdp. 40—60°) unter Zusatz einer reichlichen Menge Tierkohle erhält man farblose Nädelchen vom ungefähren Schmelzpunkt 72—73°, die sich aber sofort schmutzig violett färben, sobald sie an die Luft gebracht werden. Aus diesem Grunde wurde auf die Analyse des freien Amins verzichtet. Gut beständig dagegen sind die Salze des Amins:

Die mit Natriumsulfat getrocknete, konzentrierte ätherische Lösung wird mit 2 g Eisessig versetzt, wodurch das Monoacetat der Base zur Abscheidung gebracht wird. Um diese zu vervollständigen, wird

einige Zeit im Eisschrank stehen gelassen. Ausbeute 78% d. Th. Das Salz ist in Wasser sehr leicht löslich. Auch 96%iger Alkohol hält es noch in reichlichem Maße in Lösung. Aus absolutem Alkohol aber läßt es sich sehr gut umkristallisieren. Es wird daraus in farblosen, luftbeständigen Nädelchen erhalten, die bei 153—154° schmelzen.

0,1200 g Sbst.: 0,3042 g CO_2, 0,0846 g H_2O. — 0,1146 g Sbst.: 11,1 ccm N (20°, 726 mm).

$C_{13}H_{16}N_2+C_2H_4O_2$ Ber. C 69,18, H 7,75, N 10,77.
Gef. C 69,14, H 7,89, N 10,78.

Zur Darstellung des in Alkohol sehr schwer löslichen Pikrates löst man das Acetat in 96%igem Alkohol und fügt die entsprechende Menge kalt gesättigter alkoholischer Pikrinsäure hinzu. Der entstehende gelbe, kristallinische Niederschlag wird abgesaugt und aus Eisessig umkristallisiert. Prismatische Kristalle vom Schmp. 205—206°.

0,1265 g Sbst.: 0,2472 g CO_2, 0,0518 g H_2O. — 0,1231 g Sbst.: 18,0 ccm N (20°, 730 mm).

$C_{13}H_{16}N_2+C_6H_3O_7N_3$ Ber. C 53,12, H 4,46, N 16,32.
Gef. C 53,30, H 4,58, N 16,36.

Das in Wasser leicht lösliche Chlorhydrat erhält man durch Einleiten von gasförmigem Chlorwasserstoff in die ätherische Lösung des rohen Amins. Ausbeute 7,4 g aus 10 g Phtalimidoverbindung = 89% d. Th. Das Salz kann aus 96%igem Alkohol umkristallisiert werden. Wie nachstehende, von Herrn cand. chem. W. Hühn ausgeführte Analyse ersichtlich macht, enthält es zwei Moleküle Chlorwasserstoff, im Gegensatz zum Acetat und Pikrat.

0,2483 g Sbst.: 23,2 ccm N (20°, 724 mm). — 0,3416 g Sbst.: 0,3576 g AgCl.

$C_{13}H_{16}N_2+2HCl$ Ber. N 10,26, Cl 25,97.
Gef. N 10,37, Cl 25,90.

Versuch 39. Umsetzung von 2-Chlormethyl-3-methyl-4-äthyl-chinolin mit alkoholischem Ammoniak: Ich sah mich genötigt, zur Gewinnung des 2-Aminomethyl-3-methyl-4-äthyl-chinolins aus der entsprechenden Chlorverbindung den Umweg über die Phtalimido-Verbindung einzuschlagen, weil bei der Einwirkung von alkoholischem Ammoniak auf die Chlorverbindung neben dem primären Amin und zwar in überwiegendem Maße das tertiäre Amin entsteht: 2,5 g 2-Chlormethyl-3-methyl-4-äthyl-chinolin wurden mit 75 ccm kalt gesättigtem alkoholischem Ammoniak im Einschmelzrohr 8 Stunden im siedenden Wasserbad erhitzt. Beim Öffnen des Rohrs fand sich in der Flüssigkeit eine kristallinische Ausscheidung vor, die sich der Hauptsache nach als das tertiäre Amin (Tri (2-[3-methyl-4-äthyl-chinolyl]-methyl-amin, For-

mel XLIII) erwies. Sie wurde durch Filtrieren von der Flüssigkeit getrennt und so weit möglich in verhältnismäßig viel siedendem Toluol gelöst. Der geringe dabei verbleibende unlösliche Rückstand war Chlorammon. Aus der erkaltenden Toluollösung kristallisierte das tertiäre Amin in 6seitigen Täfelchen aus (1,2 g). Das Produkt schmolz zunächst bei etwa 210°. Nach weiterem dreimaligen Umkristallisieren aus Toluol lag der Schmelzpunkt konstant bei 218°.

I. 0,1368 g Sbst.: 0,4136 g CO_2, 0,0935 g H_2O. — 0,1126 g Sbst.: 10,2 ccm N (20°, 734 mm). — II. 0,1267 g Sbst.: 0,3832 g CO_2, 0,0871 g H_2O. — 0,1007 g Sbst.: 9,1 ccm N (19°, 730 mm). — III. 0,1453 g Sbst.: 0,1402 g CO_2, 0,1001 g H_2O. — 0,1195 g Sbst.: 11 ccm N (26°, 732 mm).

$C_{30}H_{42}N_4$ Ber. C 82,62, H 7,48, N 9,89.

Gef. I C 82,46, I H 7,65, I N 10,19.
II C 82,49, II H 7,69, II N 10,15.
III C 82,62, III H 7,71, III N 10,12.

Das ammoniakalisch-alkoholische Filtrat vom tertiären Amin wurde durch Abdestillieren aus dem siedenden Wasserbad möglichst konzentriert. Den tief gefärbten Abdampfrückstand nahm ich wieder in wenig 96%igem Alkohol auf, filtrierte von dem Unlöslichen (hauptsächlich Chlorammon) ab und versetzte die alkoholische Lösung mit kalt gesättigter alkoholischer Pikrinsäure. Es schieden sich 0,8 g kristallinischer Niederschlag ab, der sich durch seinen Schmelzpunkt als das Pikrat des primären Amins erwies. (Mischprobe).

VII. 2-Oxymethyl-3-methyl-4-äthyl-chinolin (2-[3-methyl-4-äthyl-chinolyl]-carbinol) und Ester

Versuch 40. a) 2-Oxymethyl-3-methyl-4-äthyl-chinolin (XLIV): Eine Lösung von 5 g 2-Chlormethyl-3-methyl-4-äthyl-chinolin und 5 g Natriumacetat in 500 ccm Eisessig werden auf dem Sandbad am Rückflußkühler zwei Stunden im Sieden erhalten. Es tritt dabei Abscheidung von Natriumchlorid ein, das starkes Stoßen der Flüssigkeit verursacht. Nach Ablauf der angegebenen Zeit filtriert man, destilliert einen Teil des Eisessigs ab, gießt in die zehnfache Menge Wasser, neutralisiert mit Ammoniak oder fester Soda und äthert, falls die ölige Ausscheidung beim Stehen in der Kälte nicht fest wird, aus. Der Abdampfrückstand der mit Natriumsulfat getrockneten Lösung wird mit etwas Petroläther (Sdp. 40—60°) verrieben und abgesaugt (3,8 g = 83% d. Th.). Beim Umkristallisieren aus Petroläther (Sdp. 75—95°) wird die Verbindung in gelben Kristallwarzen vom Schmp. 101—101,5° erhalten.

Daß hier der Alkohol und nicht sein Essigsäureester vorliegt, ging nicht nur aus der Verbrennung hervor, sondern zeigte auch der Umstand, daß dieselbe Substanz einerseits beim Verseifen der nachstehend beschriebenen Ester mit n/2-alkoholische Kalilauge, andererseits bei der Einwirkung von Natriumnitrit auf die schwefelsaure Lösung des 2-Amino-methyl-3-methyl-4-äthyl-chinolins entstand.

0,1095 g Sbst.: 0,3108 g CO_2, 0,0744 g H_2O. — 0,0903 g Sbst.: 5,8 ccm N (18°, 723 mm).

$C_{13}H_{15}ON$ Ber. C 77,56, H 7,52, N 6,96.
Gef. C 77,41, H 7,60, N 7,17.

Versuch 41. b) Benzoesäureester (XLV): 2,2 g 2-Chlormethyl-3-methyl-4-äthyl-chinolin werden mit 4 g Silberbenzoat innig verrieben und mit 20 ccm über Natrium destilliertem Benzol 3—4 Stunden auf dem Wasserbad am Rückflußkühler unter Lichtschutz erhitzt. Nach dem Erkalten wird in ammoniakhaltiges Wasser gegossen. Man trennt nach Zugabe von mehr Benzol von der wässerigen Schicht, destilliert nach dem Trocknen das Benzol, zum Schluß unter Zuhilfenahme des Vakuums, ab und nimmt den kristallinisch erstarrten Rückstand in heißem Petroläther (Sdp. 75—95°) auf. Beim Erkalten der Petrolätherlösung scheiden sich 2 g farblose Kristalle ab, die durch weiteres Umkristallisieren aus Petroläther (Sdp. 75—95°) oder Methylalkohol auf den Schmelzpunkt 85—86° gebracht werden.

0,1177 g Sbst.: 0,3398 g CO_2, 0,0690 g H_2O. — 0,1143 g Sbst.: 4,9 ccm N (19°, 731 mm).

$C_{20}H_{19}NO_2$ Ber. C 78,65, H 6,28, N 4,59.
Gef. C 78,74, H 6,56, N 4,82.

Versuch 42. c) Der p-Nitrobenzoesäureester wurde entsprechend Versuch 41 aus 11 g 2-Chlormethyl-3-methyl-4-äthyl-chinolin und 14 g p-nitrobenzoesaurem Silber hergestellt. Der erstarrende Abdampfrückstand der Benzollösung kristallisierte beim Umlösen aus Methyl- oder Äthylalkohol in feinen Nadeln. Ausbeute 10,8 g. Schmp. 98,5—99°.

Für die Analyse wurde die Substanz weiter aus einer Mischung von 1 Volumteil Benzol und 3 Volumteilen Petroläther (Sdp. 75—95°) umgelöst.

0,1290 g Sbst.: 0,3244 g CO_2, 0,0620 g H_2O. — 0,1293 g Sbst.: 9,2 ccm N (17°, 730 mm).

$C_{20}H_{18}O_4N_2$ Ber. C 68,54, H 5,18, N 8.00.
Gef. C 68,58, H 5,38, N 8,05.

Die Spaltung des Esters in p-Nitrobenzoesäure und 2-Oxymethyl-3-methyl-4-äthyl-chinolin mit alkoholischem Kali habe ich in Rücksicht auf die Nitro-Gruppe bei Zimmertemperatur durchgeführt.

d) p-Aminobenzoesäureester (XLVI): Der Versuch, den p-Nitrobenzoesäureester in alkoholischer Lösung mittels Zinkstaub und Calciumchlorid zu reduzieren, verlief durchaus unbefriedigend. Die Einwirkung von Schwefelwasserstoff auf die alkoholisch-ammoniakalische Lösung lieferte einen hochschmelzenden, schwefelhaltigen Körper und die Reduktion mit Zinkstaub in Eisessiglösung ergab überraschenderweise 2,3-Dimethyl-4-äthyl-chinolin und p-Aminobenzoesäure, die durch Mischproben identifiziert wurden.

Dagegen führte die katalytische Reduktion mit Platinmohr recht glatt zum Ziel: Zur Anwendung gelangten 3,5 g p-Nitrobenzoesäureester, 50 ccm Eisessig pro Analysi und 0,1 g Platinmohr. Innerhalb von 15 Minuten wurden bei Zimmertemperatur 755 ccm Wasserstoff aufgenommen (theoretisch etwa 750 ccm)[45]. Die filtrierte und durch Abdestillieren konzentrierte Eisessiglösung verdünnte ich mit Wasser und fällte den Aminobenzoesäureester durch Eintragen von fester Soda aus (2,8 g). Die Substanz ist in allen gebräuchlichen Lösungsmitteln schwer löslich. Am besten eignet sich zum Umkristallisieren Toluol. Moosartig verwachsene Kristalle. Schmp. 205—206°.

0,1353 g Sbst.: 0,3723 g CO_2, 0,0766 g H_2O. — 0,1143 g Sbst.: 9,0 ccm N 20°, 738 mm).

$C_{20}H_{20}N_2O_2$ Ber. C 74,96, H 6,30, N 8,75.
Gef. C 75,05, H 6,34, N 8,91.

[45]) Die Reduktion läßt sich auch in thiophenfreiem Benzol oder in alkoholischer Lösung durchführen, verläuft aber in beiden Fällen wesentlich langsamer, weshalb hier bei einer Temperatur von 40—50° zu arbeiten ist.

Lebenslauf.

Ich, Konrad Volck, bin am 14. Oktober 1902 in Bietigheim (Württemberg) als Sohn des Apothekenbesitzers Dr. Conrad Volck und seiner Frau Lina geb. Linn, geboren. Vom Frühjahr 1909 bis Frühjahr 1911 besuchte ich die Volksschule in Bietigheim, hierauf das Gymnasium in Ludwigsburg, an dem ich 1921 die Reifeprüfung bestand. Dann widmete ich mich dem Apothekerberuf und legte 1923 die pharmazeutische Vorprüfung ab. Vom SS 1924—1926 studierte ich an der hiesigen Universität Pharmazie. Im SS 1926 bestand ich die pharmazeutische Staatsprüfung, im WS 1926/27 das erste chemische Verbandsexamen. Nach zweisemestrigem Studium in Freiburg und Halle legte ich nach meiner Rückkehr nach Tübingen im Juni 1928 das zweite Verbandsexamen ab. Seither arbeitete ich unter Leitung von Herrn Professor Dr. A. Kliegl an meiner Dissertation. Seit 1. Februar 1928 bekleide ich die Stelle eines außerordentlichen Assistenten am Chemischen Institut der Universität Tübingen.